UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 96

LE DOSAGE DES CORTICOÏDES URINAIRES (P. R. L.) dans la gestation normale et pathologique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Avril 1953

PAR

Lucien GOUTARD

Né le 12 Juin 1924, au MANS (Sarthe)

Examinateurs de la Thèse :

MM. RIVIÈRE, professeur. . . . . *Président.*

AUBERTIN, professeur. . . . . *Juges.*

SARIC, professeur. . . . . *Juges.*

MAHON, agrégé. . . . . *Juges.*

LE MANS
IMPRIMERIE BARRIER-FAUVEAU
8, Quai Louis-Blanc, 8
—
1953

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, Place de la Victoire, 3
—
1953

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 96

LE DOSAGE DES CORTICOÏDES URINAIRES (P. R. L.) dans la gestation normale et pathologique

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 27 Avril 1953

PAR

Lucien GOUTARD

Né le 12 Juin 1924, au MANS (Sarthe)

Examinateurs de la Thèse :

MM. RIVIÈRE, professeur. . . . . *Président.*
AUBERTIN, professeur. . . . . *Juges.*
SARIC, professeur. . . . . *Juges.*
MAHON, agrégé. . . . . *Juges.*

LE MANS
IMPRIMERIE BARRIER-FAUVEAU
8, Quai Louis-Blanc, 8

1953

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, Place de la Victoire, 3

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, L. CHELLE

DOYEN : M. G. PORTMANN. — *ASSESSEUR :* R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MARCHEBŒUF, DUPERIE, CHELLE, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anat. path. et microsc. clin.	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie génér. et histolog.	MAYER
Hygiène et tuberculose	PIECHAUD
Méd. légale et méd. du trav.	DERVILLÉE
Electorad. et cl. d'élec. méd.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clin. méd. des mal. des enf.	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	SARIC
Clinique optalmologique	BEAUVIEUX
Clin. chir. infant. et orthop.	POUYANNE
Clin. des malad. infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médic.	TAYEAU
Physique médic. et pharmac.	PIFFAULT
Méd. col. et Cl. des mal. exot.	BONNIN
Clin. des mal. cut. et syph.	JOULIA
Clin. des mal. d. voies urin.	DARGET
Clin. des mal. nerv. et ment.	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngolog.	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appl.	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatolog.	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MARSQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY
	J. TRAISSAC
	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
	N...
Chirurgie générale	CHAVANNAZ
	LAUMONIER
	N...
Obstétrique	MAHON
	CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatolog. et syphiligraph.	LE COULANT
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Méd. légale et méd. du trav.	L'EPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	N...
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
	PERY
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
	COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Organograph. et physiol. vég.	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Chimie biologique analytiq.	MARQUEVIELLE
Chimie biologique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LANGE
	VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique.	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MA FEMME ET A MA FILLE VIOLAINE

A Monsieur le Docteur R. LOUBRIAT

Chirurgien des Hôpitaux

De multiples liens nous unissent à lui. Il a été notre initiateur dans l'art médico-chirurgical.

Nous lui sommes reconnaissant des conseils qu'il ne cesse de nous prodiguer.

Nous le prions d'accepter l'expression de notre dévoué et affectueux attachement.

A Monsieur le Docteur J.-L. JAUBERT

Chef de Clinique

Chef du Laboratoire d'Hormonologie

Ses grandes connaissances techniques, son remarquable sens critique nous ont aidé à la réalisation de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre affectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. MAHON

Médecin Accoucheur des Hôpitaux
Officier d'Académie

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1914-1918
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARC RIVIÈRE

Professeur de Clinique Obstétricale
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique
Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique

Le dosage des Corticoïdes Urinaires dans la Gestation normale et pathologique

AVANT-PROPOS

L'intérêt que Monsieur le Professeur RIVIÈRE porte aux dysgravidies, a suscité de nombreux travaux à la Chaire de Clinique Obstétricale. Cette thèse s'inscrit dans une tradition déjà longue : thèses de L. CHASTRUSSE, de P. VÉRON...

La partie biochimique a été rendue possible par l'existence du Laboratoire d'Hormonologie, dont les laborantines nous ont toujours été d'une aide précieuse, et tout particulièrement Mesdemoiselles Marie-Thérèse PIÉCHAUD et Françoise BELIARD.

L'idée de départ nous a été suggérée par le Docteur J.-L. JAUBERT, à la suite des conférences faites par le Professeur H. SELYE, dans le service du Docteur ALBEAUX-FERNET, à l'Hôpital Laënnec.

Enfin, ce travail représente le mémoire que le règlement de la compétence en Obstétrique exige des candidats. C'est l'occasion pour nous de remercier Monsieur le Professeur agrégé MAHON et Monsieur le Professeur agrégé CHASTRUSSE qui, pendant deux années, ont sacrifié de nombreuses heures à nous enseigner l'Obstétrique.

INTRODUCTION

Dans tous les domaines de la Médecine, on assiste actuellement à la révision de nombreux concepts jusqu'ici considérés comme à peu près intangibles. Les progrès de la biologie, de la physiologie et des sciences physico-chimiques ont, dans ces derniers temps, mis en évidence le rôle fondamental des réactions hormonales dans le processus de défense de l'organisme contre les agressions. Récemment, H. SELYE et ses collaborateurs ont précisé, sur le plan expérimental, le rôle de certaines réactions glandulaires et humorales permettant à l'être vivant de défendre son équilibre biologique contre les agents d'agression. Ces hypothèses nouvelles permettent de concevoir, sous un angle nouveau, certains aspects de la pathologie, inexplicables à l'aide des seules notions pasteuriennes par exemple. Reçues dans l'enthousiasme par certains, âprement discutées par d'autres, à l'aide d'arguments de qualité inconstante, partout elles ont suscité le plus vif intérêt.

Le Professeur H. SELYE vint lui-même, en juin 1950, dans le Service du Dr ALBEAUX-FERNET, faire une série de conférences sur les expériences qui l'avaient amené à concevoir le G. A. S. Plusieurs membres du service y assistaient. Ils en rapportèrent une grande admiration pour les travaux et la personnalité de l'orateur, une foule d'idées, et notamment cette hypothèse à vérifier : La grossesse ne constitue-t-elle pas une « agression » entraînant par conséquent des « réactions d'adaptation » et capable d'engendrer des « maladies de l'adaptation », ou plus précisément ne pourrait-on considérer les dysgravidies comme les maladies d'adaptation de la grossesse ?

Au laboratoire de la Clinique obstétricale, un premier travail biochimique avait été commencé : le dosage des G.B.S. et du P.G. (P. Correa, Thèse de Bordeaux, 1953). Nous nous étions aperçu que les G.B.S. constituaient une somme, et qu'outre les métabolites de la progestérone, ils comprenaient une importante participation surrénalienne.

C'est pour l'ensemble de ces raisons que nous avons entrepris l'étude du fonctionnement surrénalien pendant la grossesse en dosant les corticoïdes urinaires.

La réalisation de ce travail a été rendue possible du fait de l'existence du Laboratoire d'Hormonologie du Centre départemental de lutte contre la Stérilité et la Mortinatalité, attaché à la chaire de Clinique obstétricale, équipé en partie avec l'aide de la Sécurité Sociale, pour le reste par la Faculté de Médecine. Il fonctionne, en outre, avec le concours matériel du budget départemental du P.M.I. et du Centre hospitalier régional.

Par ailleurs, estimant que les problèmes d'Endocrinologie clinique doivent être attaqués sous tous les angles possibles, d'autres techniques étaient parallèlement utilisées : Dosage de l'hormone gonadotrope, de l'hormone mélanotrope, recherche de l'histidinurie, test de Grimaldi, examen de la cytologie vaginale, etc... Enfin, nous voudrions insister sur l'intérêt de la formule du laboratoire de clinique, qui nous a paru particulièrement favorable à de telles études. Formule onéreuse peut-être, mais formule vivante, dans laquelle le malade n'est pas seulement un numéro, mais un visage — un diagnostic sec, mais un cas complexe.

Nous avons eu, en effet, la possibilité de connaître, d'examiner et de suivre presque tous les malades dont les urines ont servi à nos dosages. Nous ne croyons pas que le petit papier qui suit en général, avec plus ou moins de bonheur, le flacon d'urines au laboratoire d'analyse, suffise à donner une idée juste du malade.

Nous disions, plus haut, que le laboratoire de clinique représentait la formule onéreuse, parce qu'il aboutit à la multiplication des laboratoires et, aux yeux de l'Administration, à un

gaspillage de personnel et de matériel. C'est peut-être, en fait, la formule « bon marché », parce qu'elle tend à la limitation des examens : elle aboutit à l'examen utile, à celui qui, dans le cas considéré, donnera les meilleurs renseignements.

Le médecin qui s'astreint à agiter lui-même une ampoule à décanter n'acceptera de le faire qu'à bon escient et avec les meilleures chances d'aboutir à un résultat valable. Il aura bien choisi sa malade, en aura tiré le maximum de renseignements et décidera du minimum d'examens nécessaires, en même temps qu'il saura veiller lui-même aux temps préparatoires, et notamment à cette si délicate opération qui s'appelle la « collecte des urines de 24 heures ». Nous qui avons vécu l'expérience « du lit de la malade au photomètre », savons le nombre de pièges tendus sur le chemin. C'est pourquoi nous croyons que la formule habituelle chère à l'Administration, qui consiste à créer des laboratoires centraux, des laboratoires-usines, n'est pas la meilleure et la moins onéreuse, car elle entraîne un déchet sûrement considérable, visible ou invisible, constaté ou non, ce qui ne le supprime pas. D'ailleurs, nous l'avons bien vu nous-mêmes chaque fois que nous avons accepté de travailler pour l'extérieur, avec des médecins étrangers au service. Presque à chaque fois, des difficultés surgissaient : ou bien il manquait un renseignement à la fiche, rendant la malade inclassable, ou bien les urines correspondant à une diurèse plus ou moins exacte des 24 heures étaient conservées correctement ou non, etc...

Le domaine du laboratoire de clinique n'est pas tout à fait celui du laboratoire expérimental pur. On conçoit en effet que des travaux de physiologie pure ou de biochimie pure, puissent trouver leur lieu de prédilection dans les laboratoires de Faculté ou des Instituts éloignés des malades, où la haute spécialisation du personnel, les qualités de l'outillage permettent des résultats expérimentaux rigoureux, mais limités aux conditions mêmes de l'expérience. Par suite, l'application au malade, c'est-à-dire l'application tout court, et par laquelle il faudra bien passer, ne

peut s'appuyer que sur les laboratoires de clinique qui offrent les meilleures conditions de souplesse et de contrôle.

La question du laboratoire de clinique soulève celle de la formation scientifique des Médecins. Sont-ils capables d'appliquer avec correction les méthodes de dosage ou de contrôle nécessaires ? Il est certain que des chimistes purs ou des pharmaciens offrent plus de garantie sous cet angle, mais remarquons que les techniques en question ne sont pas, en général, d'une complexité telle qu'elles ne puissent être apprises correctement en un temps raisonnable. D'ailleurs, la plupart d'entre elles prêtent à discussion sous l'angle de leur rigueur physico-chimique. Elles sont cependant valables dans la mesure où les erreurs commises sont toujours les mêmes. Peu importe le chiffre obtenu, pourvu que, comparé avec le suivant, il garde son sens, c'est-à-dire qu'il conserve toujours le même coefficient d'erreur.

Si la chimie est parfois malmenée par les Médecins qui la fréquentent, en tous cas ce commerce leur est on ne peut plus profitable. Le laboratoire leur apparaît alors avec ses possibilités, mais aussi ses limites. Quand ils ont appris par expérience qu'une technique donne un résultat dont le premier chiffre n'est qu'approché, ils ne sont plus tentés d'exiger du biochimiste le ridicule d'une décimale. Et si, par la suite, l'étudiant qui a travaillé au laboratoire est amené à se consacrer à la seule clinique, il conserve cependant le goût et l'esprit de celui-ci, aussi éloigné à la fois d'un scientisme béat que d'un septicisme stupide.

Dans toutes les branches, le Progrès exige malheureusement la spécialisation, mais la Médecine, la Médecine appliquée, la Clinique constituent une synthèse, et le binôme « Clinique-Laboratoire » en représente un des aspects.

PLAN

Ce travail est divisé de la manière suivante :

1°) Etude des hormones cortico-surrénales. Leur nature, leur métabolisme, leur classification actuelle.

2°) Les différents moyens actuels d'investigation de l'activité du cortex surrénal.

Nous insistons plus spécialement sur les méthodes chimiques, et en particulier sur la méthode de HEARD-SOBEL-VENNING, méthode que nous avons employée pour cette étude.

3°) Dans un troisième chapitre, nous faisons le point du dosage des corticoïdes durant la gestation normale, et exposons nos propres résultats.

4°) Résultats de ces mêmes dosages dans les dysgravidies.

5°) Discussion et conclusions.

PETIT GLOSSAIRE

L'emploi des abréviations est devenu d'un usage si courant en hormonologie que nous avons sacrifié à la mode. Le petit glossaire, qui suit, a paru utile.

A. C. T. H.	Adreno - corticotrophic - hormone. Corticotrophin. Hormone corticotrope.
A. R.	Alarm-reaction. Réaction d'alarme du Syndrome général d'adaptation de SELYE.
Corticoïds	Stéroïdes en rapport certain avec l'activité des cortico surrénales.
C. R. L.	Copper - reducing - lipids. Stéroïdes urinaires réducteurs de l'ion cuprique. (Méthode de TALBOT et Coll.).
C. S.	Corticosteroïdes. Stéroïdes effectivement extraits des surrénales et doués ou non de propriétés spécifiques physiologiques de ces glandes. (DEVIS R.).
D. O. C.	Désoxycorticostérone. Composé Q. de REICHSTEIN.
D. O. C. A.	Acétate de désoxycorticostérone.
F. L.	Formaldehydogenic lipids. Stéroïdes urinaires qui, traités par l'acide périodique, libèrent du formol. (Méthode de FIESER - FIELDS - LIEBERMAN).

Folliculoïds	Composés en rapport avec l'activité du follicule ovarien.
G. A. S.	General. Adaptation. Syndrome. (Selye. H.). Syndrome général de l'adaptation.
G. B. S.	Glycuronidates-butylo-solubles. (Jayle M.-F.).
G. C.	Gluco-corticoïds. « Hormones sucrées » d'Albright. Corticoïdes entraînant une augmentation du glycogène du foie et intervenant dans le métabolisme des glucides.
G. T. H. { F. S. H. / L. H.	Gonadotrophin hormone. Gonado-stimulines hypophysaires. Hormones Gonadotropes (A et B).
L. A. P.	Lyophylising-ante-hypophyseal product. Extrait hypophysaire lyophilisé.
Lipo-Corticoïds	Corticoïdes intervenant dans le métabolisme des graisses.
Luteoïds	Composés en rapport avec l'activité hormonale du corps gestatif ou progestatif (dits corps jaunes).
M. C.	Mineralo-corticoïds. Corticoïdes intervenant dans le métabolisme des ions minéraux. Ce sont les « hormones salées » d'Albright.
Medulloïds	Substances adrenergiques en rapport avec l'activité hormonale de la medullo-surrénale.
P. R. L.	Phospho-molybdic-reducing-lipids. Stéroïdes réduisant le réactif de Folin et Wu. (Méthode de Heard et Sobel).
P. G.	Pregnanestéroïdes glycuronides. Fraction acétono-précipitable des G.B.S. 13 (Jayle M.-F.).

R. P. S.	Renal pressor substance. Substance pressive produite par le rein.
R. S.	Reducing substances. Corticoïdes urinaires réducteurs.
S. T. H.	Somato-trophic hormone. Hormone somatotrope hypophysaire.
Stress.	Etat d'un organisme, qui fait face à une agression.
Stressor.	Agent agresseur produisant une réaction spécifique.
Testoïds.	Composés en rapport avec l'activité hormonale des testicules.
T. E. A. B.	Tetra-ethyl-ammonium bromide.

CHAPITRE I

LES HORMONES CORTICO-SURRÉNALES

HISTORIQUE

Découvertes en 1543 par EUSTACHI, les surrénales sont, dès ce moment, identifiées comme des glandes. Leur fonction endocrinienne, pressentie par ADDISON en 1855, est affirmée par BROWN-SEQUARD en 1856, puis par BIELD (1866).

Les travaux anatomo-cliniques et l'expérimentation firent vite apparaître la dualité des surrénales ; et les deux portions médullaire et corticale furent considérées comme physiologiquement distinctes.

La physiologie surrénalienne piétine durant la fin du XIX^{e} siècle.

Après les travaux de STEWART et REGOFF, se constitue petit à petit le tableau de l'insuffisance surrénale : augmentation de la viscosité et de la concentration sanguines, de l'urée, de l'azote protidique et total. On constata ensuite que les chlorures sanguins diminuaient après surrénalectomie, de même que le sodium, le pH ; la tension de CO^2, les bicarbonates de sérum, alors que le potassium et le magnésium augmentaient. L'administration d'une solution de RINGER améliorait l'état des animaux surrénalectomisés ; ces effets salutaires attribués en grande partie aux ions sodium.

On considéra alors la relation possible du cortex avec le métabolisme du cholestérol, mais sans résultat concluant. Bien des auteurs trouvèrent que la glycémie était basse dans l'insuffisance surrénale, donc que le taux de glycogène hépatique était touché par la surrénalectomie, bien qu'il n'y eut aucun changement dans le glycogène musculaire. A ce moment, la distinction entre les effets corticaux et médullaires était encore vague.

On savait déjà que les animaux surrénalectomisés étaient sensibles aux poisons, toxines, etc...

De plus, on observa qu'après surrénalectomie, il y avait une augmentation relative du tissu lymphatique et des lymphocytes. A cette époque, la relation possible des surrénales avec le syndrome adreno-génital suscita un grand intérêt, et l'on chercha alors à identifier l'hormone virilisante, mais il fallut attendre une meilleure connaissance de la biochimie des stéroïdes sexuels.

En 1930, s'ouvre l'histoire moderne du cortex surrénal. Cette année est marquée par la première extraction corticale correcte. On eut alors la preuve finale de la fonction endocrine du cortex et une revue complète des problèmes physiologiques et cliniques.

En 1933, Grollman et Firor obtinrent, pour la première fois, des composés cristallins. Bien des auteurs ne trouvèrent qu'une hormone dans l'extrait cortical total. Mais bientôt Kendall, puis Wintersteiner et Pfiffner (1936) montrèrent qu'il pouvait exister, dans cet extrait certical total, un grand nombre de stéroïdes ; mais ceux-ci étaient encore impurs, et la connaissance de leurs propriétés biologiques manquait. Plus tard, grâce à des perfectionnements de purification et d'extraction, Mason, Myers et Kendall, se servant du test au travail musculaire de Ingle, révélèrent les différentes propriétés biologiques d'une part, et isolèrent la corticostérone et la désoxycorticostérone d'autre part. Steiger et Reichstein, pendant ce temps, réalisaient la synthèse de l'acétate de désoxycorticostérone.

Peu à peu, on isola 28 stéroïdes surrénaux; mais, après extraction de ces stéroïdes connus, de nombreux auteurs ont noté la présence, dans l'extrait, d'une fraction amorphe renfermant des

substances indispensables au maintien de la vie. Indosée, non cristallisable, cette fraction amorphe, douée d'une activité hormonale importante, demeure une inconnue.

CHIMIE

Selye d'une part, Reichstein d'autre part, ont exposé longuement la chimie des stéroïdes surrénaux ou non. Beaucoup d'autres chimistes ont eu l'apanage de découvrir isolément différents stéroïdes, et nous pensons particulièrement à Mlles Dingemanse et Hui's Int Veld, à partir d'urines humaines ou animales provenant de sujets gravides ou atteints de certains syndromes pathologiques, plus spécialement tumoraux.

L'analyse des corticostéroïdes montre que presque tous comptent 21 atomes de carbone. Leur formule chimique respective n'est pas encore bien déterminée, mais six d'entre eux sont maintenant bien connus depuis les travaux de Kendall, Reichstein, Wintersteiner (fig. 1). Ces stéroïdes possèdent tous le squelette du cyclo-pentano-périhydro-phénanthrène ou norestrane, corps polycyclique formé de trois cycles hexagonaux et d'un cycle pentagonal avec 17 sommets sur lesquels se greffent telle ou telle fonction ou chaîne latérale.

Mais si ce squelette cyclo-pentano-perhydrophénanthrénique est commun à tous les stéroïdes, c'est plus précisément au noyau du prégnane que doivent être rattachés les six composés actifs connus. Le prégnane, ou 17-éthyléthiocholane, possède deux groupes méthyl en C 10 et C 13 en position « cis » par rapport au plan des noyaux. Ces radicaux méthyl placés sur C 10 et C 13 sont dits Carbones 18 et 19.

Dans tous les stéroïdes actifs, le noyau A possède une double liaison entre les carbones C 4 et C-5 (on la désigne par Δ^4), et la chaîne latérale rattachée en C 17 est toujours en position β. Le groupe oxhydrile OH en C 11, quand il existe, est en position β, tandis que OH, rattaché parfois en C 17, est en position α.

Enfin, l'atome d'hydrogène lié à C 14 est en position α.

Quels sont ces corps et quelles sont leurs formules ?

— La corticostérone :
« Composé H de Reichstein ».
« Composé B de Kendall ».

— La 11-déhydro-corticostérone :
« Composé A de Kendall ».

— La 17-hydroxycorticostérone :
« Composé M de Reichstein ».
« Composé F de Kendall ».

— La 11-déhydro-17-hydrocorticostérone ou Cortisone :
« Composé Fa de Reichstein ».
« Composé E de Kendall ».
« Composé F de Wintersteiner ».

— La désoxycorticostérone :
« Composé Q de Reichstein ».
« Désoxycomposé Be de Kendall ».

— La 17-hydroxy-désoxycorticostérone ou désoxycortisone :
« Composé R de Reichstein ».

D'après les connaissances actuelles, l'activité hormonale dépend de plusieurs facteurs :

— présence en C 17 d'une chaîne latérale à 2 atomes de carbone (en position β).

— présence en C 3 d'un groupe (α, β) Δ^4-cétone (non indispensable).

— présence en C 21 d'un groupe hydroxyle ou acétoxyle (qui augmente l'activité).

— présence en C 11 d'un oxygène (fonction oxhydrile ou cétone) indispensable pour l'activité sur le métabolisme glucoprotéique, pour l'activité musculaire, et peut-être aussi pour la survivance.

CLASSIFICATION

Essayons maintenant de classer les différentes hormones corticales.

1er Groupe : *Stéroïdes humoraux.* Ce groupe comprend :

Les corticoïdes sans oxygène en C 11.

Ils ont une action sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes. Ce sont les « Minéralo-corticoïdes », dont font partie la D.O.C., et sans doute la fraction amorphe.

Les corticoïdes avec un oxygène en C-11.

Ils interviennent dans le métabolisme des glucides et protéines. Ce sont les « gluco-protéino-corticoïdes ». La corticostérone, la 11-déhydro-corticostérone, et leurs 17-hydroxy-dérivés, appartiennent à ce groupe.

C'est ce groupe que l'on appelait jadis les « 11-Oxystéroïdes ».

2e Groupe : *Stéroïdes génitaux.*

Ici, il n'y a plus de chaîne latérale, mais seulement une fonction alcool ou cétone. Dans ce dernier cas, ce sont les 17-cétostéroïdes tous androgènes (sauf l'œstrone). Ils se divisent en une fraction α (stéroïdes d'origine mixte, testiculaire et surrénale) et une fraction β (stéroïdes uniquement surrénaux).

1.) *Les Minéralo-Corticoïdes*

a) La DOCA et la désoxycortisone.

Elles sont définies chimiquement par une fonction cétone en C3 et une chaîne latérale céto-alcoolique en C17, et pour la désoxycortisone une fonction OH rattachée également au carbone 17.

Elles agissent sur : *le métabolisme de l'eau et des électrolytes.*

Leur injection à un animal surrénalectomisé entraîne : une diminution urinaire du chlorure de sodium ; une augmentation urinaire de potassium. Peu de temps après, la natrémie augmente et la kaliémie diminue. La masse sanguine augmente. La tension artérielle s'élève.

Le métabolisme de l'eau s'équilibre par mise en circulation de l'eau intra-cellulaire. Cet équilibre est rompu, si les doses de DOC sont très importantes. On aboutit alors à un tableau d'hypersurrénalisme : T. A. élevée, cœur dilaté par surcroît de travail, du fait de la grande quantité de sang circulant, œdèmes importants par rétention exagérée d'eau interstitielle, apparition de rhumatismes, qui disparaissent très rapidement sous l'action des gluco-corticoïdes (Cortisone), ce qui démontre bien l'antagonisme relatif de ces deux groupes.

Enfin, administrée seule, la DOC est incapable de maintenir en vie les animaux surrénalectomisés.

b) La fraction amorphe possède une action semblable, mais 9 à 10 fois plus forte.

Le surdosage en DOC provoque encore des lésions de néphrosclérose grave, avec hyalinisation accentuée des artères glomérulaires, perméabilité excessive aux protéines, passage dans l'urine de cylindres hyalins et d'albumine ; des lésions vasculaires à type de péri-artérite noueuse avec thrombose (crises convulsives par atteinte des artères cérébrales) voire même des nodules myocardiques et articulaires microscopiques, évoquant le nodule d'Aschoff (H. Selye).

2.) *Les Gluco-Protéino-Corticoïdes*

Ces stéroïdes sont caractérisés par une fonction OH ou cétone en C11, en plus de la chaîne kétolique primaire en C17.

Ce sont les 11-Oxycorticostéroïdes ou « hormones sucrées » de la cortico-surrénale d'Albright.

Nous savons que la surrénalectomie entraîne une baisse de la glycémie (qu'aggrave encore le jeûne, ou tout effort de l'organisme devant une agression quelconque), elle retarde l'absorption intestinale des glucides et contrarie le stockage hépatique et musculaire de glycogène ; elle réduit l'hyperglycémie et la glycosurie consécutives à la pancréatectomie et sensibilise l'animal aux injections d'insuline ; elle annule enfin l'effet diabétogène de la

piqûre du plancher du 4e ventriculaire ou de la stimulation du splanchnique.

Inversement, les 11-oxystéroïdes combattent toutes les conséquences de la surrénalectomie sur le métabolisme hydro-carboné. Ils assurent donc une *néo-glucogénèse* rapide, que l'organisme peut déclencher en cas d'urgence.

En outre, ils contrôlent le métabolisme des protides, par un processus de catabolisme protéique intéressant surtout le tissu lymphoïde, avec libération de γ-globulines.

C'est ainsi que la surrénalectomie expérimentale favorise la lymphocytose, contre-carre l'involution normale ou provoquée du tissu lymphoïde, et spécialement du thymus ; elle entrave aussi l'apport des protides vers les tissus en croissance, ainsi que le processus de cicatrisation ou de régénération tissulaire après excision partielle (du foie et du rein en particulier) et favorise la cachexie.

Inversement, les gluco-protéino-corticoïdes provoquent une désintégration accélérée des lymphocytes (lymphopénie) et des thymocytes avec libération abondante des γ-globulines.

La surrénalectomie s'oppose également à l'infiltration graisseuse expérimentale du foie, à la cétonémie et à la cétonurie expérimentales que font reparaître les cortico-stéroïdes. Inversement, le surdosage hormonal provoque l'hypercholestérolémie, surtout en cas d'insuffisance rénale.

Enfin, ces oxystéroïdes auraient une action anti-inflammatoire et anti-allergique : arrêt de la formation granulomateuse, diminution des fibroblastes, diminution de la perméabilité cellulaire, par action sur la substance fondamentale. La cortisone inhibe l'hyaluronidase, donc intervient dans le processus inflammatoire.

3.) *Les Stéroïdes génitaux*

La cortico-surrénale est en effet une source importante d'androgènes et, à un degré moindre d'œstrogènes et d'hormone progestative.

a) Les androgènes

Ils ont une fonction cétone en C17, d'où leur nom de 17 C-S et pas de fonction oxygénée en C11.

Leur action androgène est inégalement marquée suivant les hormones.

b) Hormones femelles :

L'œstrone et la progestérone traduisent essentiellement l'activité ovarienne, mais peuvent être également des formes de passage dans le métabolisme des autres stéroïdes.

4.) *L'Hormone de repos*

La Corticaline, isolée et étudiée par M^me^ Medwedewa, aurait été obtenue à partir de cortico-surrénales de bœuf, mouton, porc. Les extraits, traités à l'eau acidulée, subissent ensuite une précipitation par le stéarate de sodium.

L'action de cette hormone serait limitée presque exclusivement au métabolisme des glucides. Injectée à l'animal, elle provoquerait une hypoglycémie très importante, mais ne s'accompagne jamais de convulsions ou d'autres signes d'intoxication. Le mécanisme d'action peut être ramené à un accroissement de l'anabolisme des glucides sans que leur catabolisme soit modifié. La corticaline limiterait la phase glycolytique du métabolisme des glucides. Elle permettrait une résynthèse rapide, égale ou même supérieure aux pertes consécutives au travail musculaire ou à la surrénalectomie.

La corticaline interviendrait donc dans l'anabolisme glucidique pendant le travail musculaire, d'où son utilité possible dans la prophylaxie de la fatigue et dans la thérapeutique cardiaque comme facteur facilitant la mise en réserve de phosphate-créatinine et d'hexose-phosphates dans le muscle cardiaque.

MÉTABOLISME

Les points essentiels que l'on peut retenir des étapes métaboliques d'une hormone stéroïde sont :

— Que celle-ci se convertirait, au cours de son métabolisme intermédiaire, en une série de stéroïdes de moins en moins actifs.

— Qu'un stéroïde déterminé peut avoir des origines glandulaires différentes.

— Qu'un stéroïde isolé d'une glande, ou d'un milieu biologique quelconque, ne représente pas forcément l'hormone spécifique, mais seulement un « moment », un des termes du métabolisme intermédiaire de cette hormone.

Tous les cortico-stéroïdes isolés jusqu'à ce jour ont une structure que l'on peut rapprocher des stérols en général et du cholestérol en particulier.

Du fait de la présence de ce corps dans les cellules corticales, bien des auteurs ont pensé que la synthèse des cortico-stéroïdes se faisait à partir du cholestérol lui-même.

Voyons les différentes théories :

Pour Reichstein, les stéroïdes seraient formés à partir de petites molécules de sucres (trioses et hexoses), lesquels seraient progressivement transformés en dérivés ressemblant au cholestérol.

L'utilisation des isotopes a confirmé cette théorie, comme le démontre l'expérience de Rittenberg, employant le deutérium chez la souris.

Boulanger pense que les corticostéroïdes constituent plutôt des étapes dans la synthèse du cholestérol, ou tout au moins qu'ils sont plus proches de la source que le cholestérol. Les glucides donneraient naissance à des produits très oxygénés, qui seraient progressivement réduits jusqu'au stade du cholestérol.

Bloch a trouvé, d'autre part, du deutérium dans le pregnandiol éliminé par une femme à laquelle on avait administré du deutéro-cholestérol. Pour cet auteur, la moitié ou le tiers du pregnandiol excrété proviendrait de la dégradation du cholestérol.

Celui-ci serait donc le premier construit à partir de petites molécules à faible nombre de carbones, et ensuite dégradé en hormones stéroïdes.

Giroud a bien montré l'importance de l'acide ascorbique dans la formation des corticostéroïdes. Analogie des signes cliniques du scorbut et de l'insuffisance surrénale. Plus la carence en vitamine C progresse, plus le taux des hormones corticales dans le sang et dans les urines diminue.

Par ailleurs, depuis les travaux des Sayers, on considère classiquement qu'il y a parallélisme entre l'activité de la cortico-surrénale et sa teneur en cholestérol et en acide ascorbique.

En conclusion, tout cela montre bien les liens de parenté qui unissent les stéroïdes à l'acide ascorbique et au cholestérol, sans qu'il soit possible de préciser encore quels sont les produits nobles et les produits dégradés, les matériaux de construction et les déchets métaboliques.

Rôle du foie

Son action est capricieuse vis-à-vis des stéroïdes hormonaux. Certains sont efficaces par voie orale, donc non modifiés par leur passage hépatique (corticostérone, 11-dehydrocorticostérone), d'autres sont inactivés (désoxycorticostérone), sans doute par un processus enzymatique, comme le pensent Eversole et Bierill. En fait, les stéroïdes sont presque tous inactifs lorsqu'ils sont administrés par voie buccale; l'absorption est rapide, leur destruction hépatique est presque immédiate.

Rôle du rein

Le travail qui suit étant consacré au dosage des corticoïdes dans l'urine, la question du rôle du rein apparaît comme primordiale.

La notion de seuil est bien connue en physiologie rénale, cependant rien ne nous permet de penser qu'un tel seuil existe pour les corticoïdes, les chiffres que nous avons trouvés s'étagent à tous les niveaux.

D'autre part, d'un cas à l'autre, on a pu constater des variations considérables dans l'importance de la sécrétion d'urine d'un nyctémère. Dans un cas de diabète insipide, la diurèse s'élevait à 4 litres sans que le chiffre de corticoïdes soit proportionnellement plus élevé que dans d'autres urines de femmes enceintes normales.

Dans les tableaux qui se trouvent à la fin de ce travail, nous avons pris soin d'indiquer toujours la diurèse en même temps que le résultat. Le lecteur verra bien par lui-même que les deux caractères sont tout à fait indépendants. Par ailleurs, on conçoit mal une dilution des stéroïdes au niveau d'un rein, et nous avons observé des cas d'éliminations très faibles du pregnandiol, alors que celle des corticoïdes était élevée. Il s'agissait notamment de dysgravidies albumineuses.

Il nous semble même qu'un rein touché se comporte normalement vis-à-vis des corticoïdes et des stéroïdes en général. Miss Venning et ses collaborateurs avaient bien montré, d'une façon générale, la concordance entre l'hyperactivité surrénalienne et l'élimination des corticoïdes, sans rapport, semble-t-il, avec la diurèse.

Pour conclure, on peut avancer que, s'il existe un seuil d'élimination des corticoïdes, il est remarquablement bas, comme en rend compte le fait que les premiers essais de dosage dans le sang ont montré des concentrations extrêmement basses. On sait qu'il en est de même pour d'autres stéroïdes sexuels, tels que les œstrogènes ou la progestérone.

Pour terminer ce paragraphe, nous nous contenterons de citer quelques lignes de R. Devis :

« L'ampleur des travaux, dont les stéroïdes ont enrichi la chimie pure, contraste avec la pauvreté des acquisitions sûres dans la biochimie de ces substances. L'obscurité qui continue à régner sur le métabolisme des cortico-stéroïdes, voire sur l'authenticité de ceux-ci, fait de ce gigantesque travail du chimiste une leçon de scepticisme pour le biochimiste. Et, cependant, celui-ci ne voit pas encore venir le moment où ses vœux seront comblés. Quelques lumières se dessinent néanmoins. Les perfectionnements techniques, la notion d'énolisation induite en C 6 chez certains stéroïdes synthétiques (transformation de stéroïdes androgènes en œstrogènes), l'hypothèse

d'une potentialité physiologique alternante qui en découle, celle-ci d'ailleurs a été prouvée *in vitro*, et elle n'est pas sans intérêt pour l'interprétation de la secrétion « polyvalente si complexe de la cortico-surrénale. »

Enfin, pour le même auteur, l'existence des complexes stéroïdes-protidiques et peut-être stéroïdo-glucidiques, est une des grandes voies de recherches futures pour la biochimie des hormones stéroïdes :

« Si l'époque d'enthousiasme des stéroïdes semble toucher à sa fin, l'impression déçue du biochimiste devant les « cadavres » de stéroïdes « abattus » par le chimiste ne peut qu'encourager à suivre, certes avec une prudence accrue, les nouvelles voies où l'avenir ne manquera pas de ménager des pièges et de susciter des surprises. »

Pour la rédaction de ce chapitre, nous avons abondamment puisé dans la thèse de Ballan (Bordeaux 1951).

CHAPITRE II

MESURE DE L'ACTIVITÉ DU CORTEX SURRÉNAL

On pourrait penser, à première vue, que l'étude histologique, plus précisément l'étude histo-chimique de la surrénale, devrait permettre de déterminer avec précision l'état fonctionnel de la glande. Cependant, le problème n'est pas aussi simple, et l'expérience acquise avec la thyroïde par exemple, a bien montré que l'on pouvait séparer les phénomènes de sécrétion et de mise en réserve, des phénomènes d'excrétion pendant laquelle la glande jette dans le torrent circulatoire les produits élaborés. Une coupe de cortico-surrénale montre-t-elle une grande abondance d'inclusions lipidiques, cela ne signifie pas activité intense, mais tout au plus secrétion importante et mise en réserve. Au contraire, les cellules se montrent-elles pauvres en inclusions lipidiques, on n'en peut conclure qu'il s'agit d'une phase de repos. Les phénomènes d'excrétion sont peut-être à leur apogée.

Par l'emploi d'ACTH, avec ou sans stéroïdes divers, SELYE a pu réaliser, presque à l'état pur, les étapes de secrétion sans excrétion, ou d'excrétion sans secrétion. Le fait n'est pas propre à la surrénale, il est vrai non seulement pour la thyroïde, mais aussi pour d'autres glandes endocrines, et notamment pour l'hypophyse. La preuve en est fournie par les interprétations totalement opposées d'hyperactivité ou de repos complet que d'éminents auteurs font de l'hypophyse de grossesse.

Si l'histologie représente une science de base, en physiologie endocrinienne, elle est souvent incapable de statuer à elle seule sur l'état fonctionnel, ou tout au moins conviendrait-il de mettre au point des critères plus spécifiques.

C'est pourquoi nous pensons que les méthodes d'évaluation de l'activité du cortex surrénal, qui s'intéressent aux actions métaboliques des hormones surrénales ou aux dosages directs de ces hormones dans les humeurs, ne peuvent pas être considérées comme des moyens de fortune, mais représentent peut-être des techniques de choix. Cette remarque nous semble déborder largement le cadre du cortex surrénal, mais intéresser la physiologie endocrinienne en général.

Lorsque nous faisons la revue des méthodes de mesure de l'activité corticale, nous sommes tout d'abord surpris par leur nombre et leur complexité. S'adressant à des activités endocriniennes très différentes, ces méthodes sont difficiles à classer et à comparer.

Pour la simplicité de l'exposé, nous les avons distinguées suivant la classique division :

— Méthodes indirectes ou fonctionnelles, qui utilisent les effets métaboliques des corticoïdes.

— Méthodes directes, qui dosent les hormones elles-mêmes en tablant sur une de leurs propriétés biologiques ou physico-chimiques.

1.) MÉTHODES INDIRECTES OU FONCTIONNELLES

La physiologie surrénale a permis de connaître un grand nombre d'effets métaboliques des hormones surrénales ; il est donc logique d'espérer pouvoir tirer parti de l'examen d'un de ces métabolismes pour en déduire l'état d'activité de la surrénale.

a) Méthodes basées sur la connaissance du métabolisme de l'eau.

— Mesure de la concentration sanguine :

D'une part, la masse sanguine.

D'autre part, les liquides extra-cellulaires.

* Epreuves : au Rouge-Congo, au Bleu de Chicago, au Rhodanate de sodium.

* Epreuve au polyvinylpyrrolidone (Subtosan) à 25 %, dilué dans 15 cm3 de sérum physiologique. C'est la méthode de Poulain et Piette, modifiée par Dulong de Rosnay et Labadie (Bordeaux 1951).

Cette méthode fut utilisée par MAILLET dans l'état gravido-puerpéral (Bordeaux 1951).

On peut de même étudier l'hémo-concentration, conséquence de la diminution des liquides plasmatiques et interstitiels, en mesurant le nombre des globules rouges, le taux d'hémoglobine, le volume globulaire, la viscosité sanguine, etc...

b) D'autres épreuves fonctionnelles s'appuient sur le métabolisme des sels minéraux. Naguère, les taux du chlore, du sodium, du potassium sanguins, puis urinaires, étaient les seuls examens de laboratoire permettant de confirmer un diagnostic de maladie d'Addison, ou au contraire de tumeurs du cortex surrénal.

Récemment, en s'efforçant d'exagérer les « écarts pathologiques », on a redonné à ces méthodes un regain d'intérêt :

— Test de CUTLER-WILDER-POWER :

On supprime, dans l'alimentation, le chlorure de sodium pendant trois ou quatre jours ; puis l'on dose le chlore et le sodium sanguins. On a ainsi une chloropénie très marquée chez les Addisoniens.

— Test de HARROP :

On donne 20 mg. de potassium par kg. de poids ; on provoque ainsi une hyperkaliémie passagère chez les hyposurrénaliens.

— Test de tolérance au sel de SOFFER :

C'est le « système des deux piqûres » : l'une de ClNa, sous forme de sérum salé ; l'autre de D.O.C.A.

On recherche ensuite les chlorures dans les urines.

— Test de ROBINSON-POWER-KEPLER-HABERLAND (1950) :

L'épreuve comprend deux parties : la première explore l'élimination de l'eau ; la seconde, les clearances des chlorures et de l'urée.

* On recueille les urines de la nuit, après une alimentation normale, mais sans sel le jour précédent.

* De même, on recueille les urines heure par heure du matin (la malade ayant absorbé 20 cc. d'eau par kg. durant la matinée).

Si l'un des échantillons horaires diurnes excède le volume de l'émission nocturne, le test est négatif, éliminant ainsi une insuffisance surrénale.

* On pratique alors la deuxième épreuve, c'est-à-dire des dosages urinaires et plasmatiques des chlorures et de l'urée.

* On établit alors les rapports suivants :

$$\frac{\text{urée urinaire}}{\text{urée plasmatique}} \times \frac{\text{chlore plasmatique}}{\text{chlore urinaire}} \times \frac{\text{volume urinaire diurne max.}}{\text{volume urinaire nocturne}} = K$$

Si K est plus petit que 25, on est en présence d'une insuffisance surrénale ; insuffisance pouvant être exclue, si K est plus grand que 30.

— Test de CONN :

On détermine le taux du chlore et du sodium dans la sueur d'un sujet au repos depuis deux heures, mais exposé dans une atmosphère chaude et humide (95° F. = 37° C. environ et 90 % d'humidité relative).

Technique délicate ; malgré cela, l'auteur estime que l'erreur des mesures n'excède pas 1 %.

* Chez le sujet normal, après un traitement par la D.O.C.A. ou l'A.C.T.H., il y a une nette diminution du sodium et du chlore et augmentation du potassium.

* Chez les Addisoniens, les taux de sodium et de chlore sont très élevés. Par un traitement de D.O.C.A., on ramène ces taux à la normale ; on peut ainsi contrôler l'efficacité du médicament.

* Dans les hyperfonctionnements surrénaliens, au contraire, les taux sont très bas.

Le test de CONN serait donc valable dans les deux sens, et sans danger, paraît-il, pour le malade.

c) *Tests basés sur l'étude du métabolisme glucido-protidique.*

— Dosage de la glycémie :

Elle est presque toujours abaissée chez les hyposurrénaliens. On fera de même l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée. Chez les Addisoniens, phase d'hyperglycémie courte suivie d'une phase longue, étalée d'hypoglycémie.

— Test de résorption intestinale du glucose (VERZAR et LASZT).

— Test diabétogénique sur les rats intacts (INGLE, 1941).

— Test diabétogénique sur les rats partiellement pancréatectomisés (INGLE, 1941 ; INGLE-CHOH HAO LI, 1948).

— Test insulinique (GRATTEN et JENSEN, 1940).

Chez les sujets normaux, il y a baisse légère de la glycémie, puis remontée au-delà de la normale, et retour à la normale rapidement. Dans l'hypocorticisme, chute rapide de la glycémie à des taux inférieurs à 0 gr. 40.

— Le Bilan azoté. On l'étudie par le dosage, dans le sang, de l'azote, des polypeptides, de l'acide urique et celui des acides aminés libres dans l'urine. C'est FERRERO qui a bien montré cette apparition des acides aminés libres dans l'urine, apparition constante dans l'insuffisance surrénale.

2 cc. d'urine déféquée + quelques gouttes de réactif de MILLON. Chauffer, il se forme un précipité rouge en présence d'acides aminés phénoliques libres.

— Dosage de la cholestérolémie et de l'acide ascorbique sanguin.

— Test de THORN, THORN-FORSHAM-PRUNTY-HILLS (1948).

Ce test a pour but d'explorer le couple hypophyso-surrénal et sa réactivité au stress. Celui-ci est provoqué par l'injection d'adrénaline. Cette agression entraîne une réponse hypophysaire puis surrénalienne, et les corticoïdes provoquent à leur tour une chute du taux des éosinophilies dans le sang circulant.

Le test peut être effectué pareillement, à l'aide d'une injection d'A.C.T.H.

PERRAULT a proposé d'utiliser l'adrénochrome à la place de l'adrénaline.

— Test de ROSE :

C'est une autre modalité du test de THORN. L'injection intrarachidienne de 1 à 5 mg. d'adrénaline, en général très bien supportée, d'après l'auteur provoque une stimulation du cortex surrénal se traduisant par :

* Une chute des éosinophiles
* Une augmentation des relations leucocytes.
* Apparition d'une fatigue temporaire ou absence de réponse à l'injection d'A.C.T.H.

2.) MÉTHODES DIRECTES

Malgré ce que l'on pourrait croire *a priori*, l'évaluation directe des hormones corticales dans les humeurs de l'organisme ne représente qu'une image imparfaite du fonctionnement du cortex surrénal. Les produits dosés ne sont sans doute que des produits terminaux ou intermédiaires d'un métabolisme complexe encore bien obscur.

Néanmoins, les résultats obtenus sont relatifs sans doute, mais proportionnels à la quantité d'hormone secrétée, et représentent assez fidèlement l'activité de la glande, tout au moins dans un de ses compartiments.

Ces méthodes directes commencent toujours par l'extraction de l'hormone à partir du milieu biologique à titrer ; dans un deuxième temps, l'hormone est dosée :

a) Soit en utilisant un ou plusieurs des effets de l'hormone extraite sur des animaux réactifs.

b) Soit en se basant sur des propriétés chimiques particulières.

Rappelons tout d'abord différents tests difficiles à pratiquer, de fidélité souvent insuffisante, ce qui explique leur abandon actuel.

— Test de survivance :

Chez le chien : Swingle et Pfiffner (1932).

Chez le rat : Kutz (1931), Grollman et Firor (1933).

— Test de survivance et de croissance : Cartland et Kuizenga (1941).

— Test de croissance : Grollman (1941).

— Test de résistance au froid :

Chez des rats surrénalectomisés et à jeun : Selye et Schenker (1938).

Chez la souris impubère surrénalectomisée : Dorfman et coll. (1946).

— Test de la résistance accrue aux agressions diverses :

Intoxications, poisons, choc : Eversole-Gaunt et Kendall (1942), Lewis et Page (1946).

A l'intoxication de l'eau : Everse, Schiller et Dorfman (1943).

Après brûlure, opération chirurgicale : Weil et Browne (1939-1940), Venning-Hoffman et Browne (1943-1944).

Trois autres méthodes directes méritent d'être classées à part, tant par leur emploi plus courant, que par leur relative fidélité.

— Test du travail musculaire : Everse et Fremery (1932), Ingle (1938-1944).

Cette épreuve étudie l'intensité et l'efficacité des contractions musculaires d'un rat surrénalectomisé. Puis, après injection d'hormone surrénale, il compare les réponses musculaires enregistrées avec celles obtenues à l'aide du composé E, de Kendall.

Les auteurs définissent l'unité d'activité comme « l'équivalent du travail de 0,2 mg. de composé E de KENDALL, administré deux fois pendant le test ».

« C'est une méthode sensible, fidèle, objective, spécifique, des 11-oxystéroïdes, qui influencent le métabolisme des glucides et traduisent la faculté de survivance des animaux à un stress sévère » (BALLAN).

Malheureusement, cette méthode exige un appareillage compliqué, un entretien suivi et une consommation importante d'animaux.

— Le test de natation de GAARENSTROOM - WATERMAN et LAQUEUR (1937) en est une application.

— Tests d'utilisation et de fixation des glucides.

C'est surtout le test dit du « glycogène hépatique ». REINECKE et KENDALL (1942), OLSON-THAYER et KOPP (1944), EGGLESTON-JOHNSTON et DOBRINER (1946), DORFMAN-ROSS-SHIPLEY (1946), VENNING-KAZMIN et BELL (1946).

Cette méthode utilise la propriété des stéroïdes porteurs d'une fonction cétone ou oxhydrile en C 11, de favoriser chez la souris surrénalectomisée, le stockage du glycogène dans le foie.

L'activité est exprimée en « unités glycogéniques » excrétées par 24 heures.

Une unité est équivalente à l'activité biologique contenue dans un gamma du composé E de KENDALL (Cortisone).

Voici les valeurs moyennes :

— Nouveau-né : 0.

— Homme : 60 U. G.

— Femme : 41 U. G.

— Durant le cycle menstruel, variations entre 25 et 63 U. G.

— Test biochimique des éosinophiles : COSTE - DELBARRE-LAURENT (1952).

Le principe de la méthode repose sur la réduction du nombre des éosinophiles circulants qu'entraîne chez le rat surrénalectomisé, l'administration de corticoïdes surrénaux. Depuis les travaux de SELYE et DALTON (1939), puis de THORN - PRUNTY - FORSHAM-FINCH (1948), on sait que l'un des mécanismes régulateurs de l'équilibre leucocytaire fait intervenir successivement l'hypothalamus, l'antéhypophyse et le cortex surrénal. L'action surrénalo-leucocytaire éosino et lymphopéniante exige l'intervention des 11-oxystéroïdes, mais le mode de destruction ou de disparition de ces éléments demeure mystérieux.

La technique de la méthode est la suivante :

— Préparation des extraits urinaires. Les auteurs emploient la méthode chimique de HEARD et SOBEL. Après évaporation, on reprend l'extrait jaune par 2 cc. d'alcool et 8 cc. de sérum physiologique. Comme les auteurs opèrent sur 250 cc. d'urine, 1 cc. de l'extrait représente les glucocorticoïdes contenus dans 25 cc. d'urine.

— Construction de la courbe étalon. Les auteurs ont d'abord étudié l'éosinophilie du rat normal, puis les effets du stress sur l'éosinophilie sur le rat normal puis surrénalectomisé. Enfin, ils ont administré aux animaux privés de leur possibilité de réponse spontanée aux stress, diverses substances stéroïdales ou non. Ils ont ainsi obtenu une courbe des pourcentages de chute éosinophilique en fonction du logarythme des doses. Cette courbe s'est avérée être une droite.

— La suite du processus est simple, puisqu'il suffit d'injecter l'extrait urinaire dilué à une série de rats préparés, puis de lire sur la courbe étalon le taux de chute éosinophilique obtenu, pour avoir directement la valeur extraite en 11-Oxystéroïdes.

Cette méthode est élective, car seuls les stéroïdes « cortisone-like » provoquent une éosinopénie significative (c'est-à-dire les stéroïdes possédant un Oxygène en C 11 et une double liaison en C 4 - C 5).

Malheureusement, cette méthode paraît très longue : surrénalectomie des animaux, préparation des extraits, nombreux comptes d'éosino ; enfin, les nombreux contrôles indispensables.

Avec cette méthode, les auteurs parisiens obtiennent une élimination de 11-Oxystéroïdes s'étalant entre 0,1 et 0,8 mg. par litre d'urine (exprimée en acétate de cortisone).

Pour terminer ce paragraphe, rappelons une dernière méthode biologique :

— Test de la semi-contraction des mélanophores des écailles de carpe (Giroud, Santa et Martinet, 1939) :

La contraction est rapide et totale. Elle est produite par l'hormone hypophysaire mélanophoro-dilatatrice d'une part, l'adrénaline d'autre part.

La semi-contraction est lente, partielle, jamais complète. Elle serait sous l'influence de l'hormone cortico-surrénale. Elle serait spécifique de l'hormone corticale d'après Giroud. Les auteurs l'ont obtenue avec la D.O.C., la D.O.C.A., les extraits totaux corticaux préparés à partir de surrénales congelées à la neige carbonique et broyées dans du sérum physiologique.

La spécificité de cette méthode est critiquée par bien des auteurs (Riser, Ballan).

Que dire des résultats obtenus par les méthodes de ce premier groupe ?

Nous avons déjà dit que les stéroïdes excrétées dans l'urine représentent une image imparfaite des hormones véritablement produites dans l'organisme. Cela reste vrai ici.

De plus, ces méthodes présentent les défauts propres aux méthodes biologiques en général : bien des facteurs viennent perturber les résultats. Les animaux employés réagissent d'une façon variable d'un jour à l'autre, d'où nécessité d'un élevage important, préparation chirurgicale minutieuse, etc...

Enfin, ces méthodes, tout en étant sensibles, sont longues, coûteuses et inconstantes,

b) Etudions maintenant le deuxième groupe de méthodes directes, visant à doser les stéroïdes surrénaux, en tablant sur une de leurs propriétés chimiques.

1°) Méthodes utilisant l'acide périodique :

F. L. - Formaldehydogenic lipids.

Fieser-Fields et Lieberman (1944).

Plus tard, Lowenstein-Corcoran et Page, en 1947, modifient cette méthode en mesurant la quantité de formaldéhyde libérée par l'oxydation du groupe alcool primaire en C 21. Le formol est ensuite déterminé par la méthode de Mac-Fayden. Voici leurs résultats :

Pour Lowenstein : 0,5 - 0,8 mg par 24 heures (composé A).

Pour Corcoran et Page : 0,4 - 1,66 mg. chez l'homme ; 0,17 - 1,36 chez la femme (D.O.C.A.).

De même, Daughaday-Jaffe-Williams (1948) modifièrent la technique en distillant après l'action de l'acide chromotropique, afin d'éliminer des substances chromogènes non spécifiques. Ils trouvèrent une élimination journalière de 1,4 mg. (Cortine).

Bassil et Hain (1950), perfectionnant la méthode de Daughaday, permirent des dosages sur 40 cm3 d'urine ou 4 cm3 de plasma avec une marge d'erreur de 5 gammas.

Dans les mains de Romanoff-Pincus-Plager (1949), les chiffres sont légèrement inférieurs (0,1 à 1,1 mgr.). Cela provient du fait que Daughaday agissait sur les lipides totaux, alors que Romanoff n'oxydait que les lipides solubles dans l'alcool.

King et Mason, en 1950, utilisant la méthode de Corcoran et Page, obtinrent les chiffres suivants :

Nouveau-né : 0,18 mg., 7 cas.

10 ans : 0,36, 9 cas.

15 ans : 0,45, 7 cas.

Hommes : 0,21-1,16, moyenne 0,52, 19 cas.

Femmes : 0,44-0,79, moyenne 0,60, 12 cas.

Dernièrement (février 1952), Rivoire et Paszkowski firent subir, eux aussi, quelques modifications à la méthode de Corcoran et Page, modifications qui en augmentèrent surtout la sensibilité. Pour eux, la normale se situe aux environs de 2,5 mgr. par vingt-quatre heures (D.O.C.).

2°) Méthodes tablant sur les propriétés réductrices des stéroïdes surrénaux :

a) Utilisant l'ion cuprique : C.R.L. = copper-reducing-lipids.

Talbot-Saltzmann-Wixom et Wolfe utilisent la réaction de Folin et Wu pour la détermination de la glycémie, réaction modifiée par Nelson.

Les 11-oxystéroïdes, par leur propriété réductrice, transforment l'ion cuprique bivalent en ion cuivre monovalent, ce qui entraîne la réduction de l'acide arsenomolybdique, donnant ainsi naissance à une belle coloration bleue.

Cette méthode dose des stéroïdes possédant : une fonction cétone ou oxhydrile en C 11 ; une chaîne latérale kétolique en C 17.

L'étalon employé est le composé B de Kendall (Corticostérone).

Exposons à grands traits la technique, qui est assez laborieuse.

— Extraction : à l'aide du chloroforme (15 % du volume urinaire de 24 heures), il se forme une émulsion.

— Purification : le résidu est lavé avec 3 fois 10 cm3 de soude N/10 et 3 fois 10 cm3 d'eau distillée. Le chloroforme lavé est évaporé sous vide.

— Répartition entre benzène et eau.

— Séparation des fractions cétoniques et non cétoniques, à l'aide du réactif T de Girard et d'acide acétique. L'alcool méthylique est utilisé pour la réaction colorimétrique.

— Réaction colorée à l'aide du réactif cuivrique et du réactif arsénomolybdique.

Par ce bref exposé, nous voyons les difficultés de cette technique : manipulations nombreuses, solvants et réactifs multiples, durée importante.

Talbot trouve comme chiffre moyen par jour : 0,24 mgr. (composé B). Utilisant cette méthode, Romanoff obtient des chiffres supérieurs, de l'ordre de 0,50 mg. (D.O.C.A.).

b) Méthode utilisant l'acide phospho-molybdique :

P. R. L. = phospho-molybdic-reducing-lipids (Heard-Sobel-Venning, 1946).

Cette méthode utilise, elle aussi, les propriétés réductrices des stéroïdes ayant :

— une fonction α-kétol primaire dans la chaîne latérale.

— un groupe cétonique en C 3 voisin d'une liaison éthylénique.

C'est cette méthode que nous avons utilisée pour nos dosages, aussi allons-nous l'exposer en détail :

* Produits nécessaires :

ETHER. Traité deux fois par de l'acide sulfurique (25 cm3 par litre) et redistillé à travers une colonne de 90 cm. Sans cette précaution, l'éther pourrait donner lieu à une coloration appréciable de l'échantillon nous servant de zéro.

Nous avons utilisé soit de l'éther R. P., soit de l'éther anesthésique. Ce dernier, que nous contrôlons à chaque livraison, ne donne aucune coloration du zéro, et peut être utilisé sans distillation.

Gardé au réfrigérateur, l'éther reste stable au moins deux semaines.

CHLOROFORME. Nous avons utilisé le chloroforme anesthésique, que nous redistillons afin de le débarrasser des impuretés dues à son mode d'obtention d'une part (CH2 Cl2, CCl 4, alcool, chloral, éther chlorhydrique) ; d'autre part, du fait qu'il s'oxyde sous l'action de l'air et de la lumière, pour donner COCl2, HCl, Cl, des aldéhydes.

Pour cette purification, il suffit d'agiter plusieurs fois le chloroforme avec de l'acide sulfurique concentré, jusqu'à ce que cet acide ne soit plus que légèrement coloré. On retient ensuite les produits acides formés en rectifiant le chloroforme ainsi traité en présence de 1 % d'antipyrine.

MÉLANGE ETHER-CHLOROFORME. Mélange extemporané de quatre volumes d'éther pour un volume de chloroforme.

ACIDE ACETIQUE. Pur et redistillé, disent les auteurs. Nous nous sommes servis continuellement de l'acide acétique R. P. de Prolabo.

ACIDE PHOSPHO-MOLYBDIQUE. Cet acide est préparé selon la technique de Folin et Wu. A cet effet, nous avons utilisé de *gros* cristaux de molybdate d'ammonium (47,60 g. et de tungstate de Na (5 g.). On ajoute alors 200 cm3 d'une solution de soude à 10 p. 100 et 200 cm3 d'eau distillée. On fait bouillir le tout 30 minutes, on refroidit ensuite. Diluer à 350 cm3. Ajouter l'acide phosphorique R. P. à 60° (125 cm3). On complète enfin à 500 cm3 avec de l'eau distillée.

Pour l'emploi : on mélange un volume du réactif ainsi préparé, 1/2 volume de CLH concentré (R. P.), 1/2 volume d'eau distillée.

REACTIF ACETIQUE-PHOSPHO-MOLYBDIQUE. Mélange extemporané à volumes égaux d'acide acétique R. P. et d'acide phospho-molybdique.

* Précautions capitales :

Tous les récipients employés doivent être en verre, débarrassés de tout lubrifiant et rigoureusement propres. Pour cela, nous avons systématiquement lavé notre verrerie avec du mélange sulfo-chromique et rincé maintes fois à l'eau distillée.

* Extraction :

Elle est pratiquée sur une partie aliquote (100 cm3) des urines de 24 heures. On traite les urines dans les 24 heures qui suivent l'émission. Acidification à pH-1, à l'aide de l'acide sulfurique

12 N/, acidification contrôlée par un pH mètre à électrode de verre (1), ce qui nous donne des chiffres précis et constants. On extrait une fois avec 40 cm3 du mélange éther-chloroforme, puis 3 fois avec 20 cm3 du même solvant. Cette extraction entraîne une légère émulsion que nous brisons par l'addition de 40 cm3 du solvant, comme le conseillent les auteurs.

* Centrifugation :

Les extraits éthéro-chloroformiques sont alors centrifugés, cette opération brisant l'émulsion, qui peut persister, et favorisant la séparation de l'extrait et du surplus d'urine.

* Lavages :

On traite ces extraits successivement avec 5 fois 10 cm3 d'une solution de soude N/10, puis 5 fois 10 cm3 d'eau distillée. Pour éliminer l'eau, on laisse tomber, dans une ampoule à décanter, 1,5 g. environ de sulfate de soude anhydre. Ensuite, on recueille la solution éthéro-chloroformique dans un petit ballon rôdé, qui permet de faire l'évaporation à sec à l'aide d'une trompe à eau, à la température du laboratoire. Nous n'avons jamais chauffé légèrement (40°), comme le permettent les auteurs de la méthode, afin d'activer l'évaporation.

Le résidu est alors repris par 2 cm3 environ en deux fois du mélange éther-chloroforme et transvasé dans un tube de 20 cm. de hauteur. Ce tube est relié a la trompe à vide pour compléter l'évaporation. Pour son adaptation, nous avons employé tout simplement un bouchon de caoutchouc entouré de papier d'étain, percé par un tube de verre. Après évaporation complète, nous pratiquons la réaction colorée, soit immédiatement, soit dans les deux ou trois jours qui suivent. Durant ce laps de temps, les tubes en attente sont conservés à la glacière.

* Réaction colorée :

On ajoute deux centimètres cubes de réactif acétique-phosphomolybdique dans chacun des tubes, et l'on porte au bain-marie

(1) Ph mètre de Quéré : Sobolabo, constructeurs, 2, rue Cousin, Bordeaux.

bouillant pendant une heure exactement. On surveillera particulièrement le niveau d'eau pendant tout le temps de développement de la couleur.

Après refroidissement brusque (1 minute), on ajoute dans chaque tube 8 cm3 du même réactif, on agite et on pratique la lecture au photomètre, après avoir laissé reposer pendant quelques minutes les différents tubes, afin de laisser les bulles d'air remonter à la surface.

A chaque lecture, nous confirmons notre courbe étalon, par plusieurs points, cette courbe est constante dans son allure.

Les résultats sont donnés en fonction de la désoxycorticostérone purissime. Ce produit a été choisi pour son pouvoir réducteur maxima, bien qu'il fasse partie du groupe minéralo-corticoïde. Tout autre produit réducteur aurait pu le remplacer, par exemple le glucose (tableau I).

RESULTATS :

Les auteurs trouvèrent comme chiffre moyen : 1,53 mg. par 24 heures (D.O.C.A.).

Les chiffres s'étalent entre 1,1 et 2,1 chez l'homme ; 1 et 2 chez la femme.

Dans les mains de ROMANOFF (1949) : nuit 2,11, matin 2,62. jour 2,51 (D.O.C.A.).

SPRECHLER (1950) trouva des variations chez les sujets humains normaux entre 0,40 et 1 mg. par 24 heures.

PARVIAINEN-SOIVA et VARTIAINEN, en 1950, eurent des chiffres sensiblement voisins : nuit, 0,80 mg. ; jour, 1,22 mg. (D.O.C.A.).

BALLAN, dans sa thèse (Bordeaux 1951) constata une élimination quotidienne variant entre 1,2 et 2,5 mg. (D.O.C.A.) chez l'homme adulte normal.

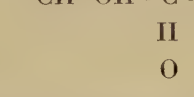
Il considère comme suspects les taux supérieurs à 2,8 mg. en 24 heures.

DISCUSSION DE LA MÉTHODE (d'après HEARD et SOBEL).

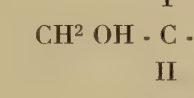
* NATURE CHIMIQUE DES CORPS DOSÉS :

Voyons le pouvoir réducteur des fonctions oxygénées des corticostéroïdes vis-à-vis du réactif acétique-phosphomolybdique.

— Le groupe A : c'est celui qui présente le pouvoir réducteur le plus important. Il se compose des corps ayant un α-kétol primaire dans la chaîne latérale. Le type en est la D.O.C.



— Le groupe B : le pouvoir des stéroïdes du groupe A est diminué légèrement par la présence d'un groupe oxydrile en C 17, comme par exemple dans la chaîne du composé E de KENDALL.



— Le groupe C : l'acétylation de la fonction alcool primaire des groupes A et B diminue le taux de développement de la couleur bleue, mais ne diminue pas l'intensité atteinte après une période de chauffe de 3 heures. Sans doute l'hydrolyse de l'acétate prend place lentement dans le milieu acide pour libérer la cétone libre.

— Le groupe D : la substitution d'un oxygène cétonique en C 11 ou C 12 influence malheureusement la capacité réductrice de la chaîne latérale α-kétol.

— Le groupe E : le groupe α-kétol tertiaire (composé 23) est essentiellement non réducteur.

Le groupe F : les composés α-kétol secondaires cycliques, comme les acétates (composés 11 et 13), comme les cétones libres (composés 9, 15, 16) présentent un pouvoir réducteur semblable à celui des α-kétol primaires. Il y a une différence appréciable

entre le taux de réduction montré par les isomères cis et trans (composés 11, 13, 15, 16), encore plus marqué dans les cétones libres correspondantes sans doute à des acétates (composés 34, 35).

— Le groupe G : les composés dicétoniques (composés 21) sont réducteurs modérément.

— Le groupe H : les tricétones non saturés, dépourvues de groupe cétone dans leur molécule (composés 8, 14, 17, 18, 19, 20, 23) montrent un potentiel réducteur semblable à celui des composés cétoniques et aliphatiques.

— Le groupe I : les 7- et 12- Cétostéroïdes (composés 24, 33) sont sans pouvoir réducteur.

Les composés 25, 31, 32, et les œstrogènes 28, 29, 30, sont, de même, sans pouvoir réducteur.

* Recueil des urines des 24 heures :

Bien des précautions doivent être prises.

— Sur la *quantité*. Celle-ci doit être très rigoureuse. A l'usage, il s'est avéré particulièrement difficile d'obtenir des malades les urines de 24 heures exactement, d'où la nécessité d'explications détaillées auparavant et d'un contrôle sévère à l'arrivée du bocal au laboratoire.

— Sur la *qualité*. Les urines seront recueillies sans aucune précaution durant les mois de froid. Durant l'été, elles devront être gardées, soit à la glacière, soit dans un bocal entouré de morceaux de glace, le tout recouvert d'une couverture. Tout ceci, afin d'éviter l'hydrolyse bactérienne.

— Heard et Sobel déconseillent les substances préservatrices ; malgré cela, les urines servant aux dosages des P.R.L., mais aussi aux dosages des G.B.S., nous avons cherché une substance préservatrice susceptible de ne gêner ni l'un ni l'autre. Les Lyonnais préconisent soit le cyanure de mercure, soit le merfène ; notre étude n'est pas assez complète pour que nous puissions tirer des conclusions. Jusqu'à plus ample informé, nous nous en tenons à l'usage de la glacière à — 20° ou à une petite quantité de chloroforme (10 cm3) dans le fond du bocal.

Voici d'ailleurs le libellé de la feuille de renseignements fournie à chacune des malades dont nous nous proposons d'effectuer le bilan hormonal :

RÉCOLTE DES URINES DE 24 HEURES EN VUE DES DOSAGES D'HORMONES « GBS, PG, PRL »

Avis préliminaire : le dosage n'a de valeur que si TOUTES les urines sont parfaitement recueillies, pendant une période de 24 heures. Notamment, le malade prendra soin d'uriner avant d'aller à la selle, afin d'éviter la perte, même peu importante, d'une petite quantité d'urine.

Récolte des urines : a) Choisir un bocal suffisamment grand (environ 2 l.) ou des bouteilles quelconques, lavées avec soin et largement rincées.

b) Pendant les 24 heures où l'on décide de recueillir les urines, il est indispensable d'agir comme suit : le matin, au lever, uriner et jeter les urines qui ont été sécrétées pendant les heures qui précèdent. Noter l'heure très exactement, qui devra être le point de départ de cette période de 24 heures.

c) Dès ce moment, recueillir toutes les urines pendant la journée et la nuit, jusqu'au lever du lendemain. Uriner à ce moment-là à la même heure que la veille et verser ces différentes urines dans le flacon de collecte. L'opération de récolte des urines de 24 heures est maintenant terminée.

d) Porter la totalité des urines, aussi rapidement que possible, au laboratoire. Sans oublier d'y joindre une indication concernant le nom de la malade et le genre de dosage demandé par le médecin.

Remarques. — A) Pendant l'été, et d'une façon générale lorsque la température extérieure est élevée, il est indispensable de prendre des précautions particulières pour éviter la fermentation des urines, soit en conservant les urines en glacière (on peut aussi obtenir un excellent résultat, à défaut de glacière, en enfermant, dans une couverture de laine, la ou les bouteilles avec 1/4 de pain

de glace), soit en versant au préalable dans le récipient 50 cm3 d'alcool butylique fourni par le laboratoire.

B) Si le dosage des P.R.L. doit être effectué en même temps, ce dernier procédé ne peut être utilisé, seul convient la conservation par le froid. Si la température extérieure est basse, aucune précaution spéciale n'est nécessaire.

Les urines peuvent être conservées au frais à l'extérieur.

C) Les cotations Sécurité Sociale sont : GBS. B. 60, PG. B. 60, PRL. B. 80.

Les résultats ne peuvent être envoyés au médecin avant trois jours minimum.

Un autre point important est la présence de sang dans les urines. Bien des auteurs jugent inutile de pratiquer alors des dosages, les résultats en étant faussés. Pour notre part, nous avons eu rarement l'occasion de doser de pareilles urines ; néanmoins, dans les quelques cas rencontrés, surtout dans le *post-partum*, nous avons déféqué les urines par l'acétate de zinc, et nos résultats ne semblent pas anormaux. Une étude plus approfondie en ce sens doit être effectuée.

* Choix du solvant :

Les auteurs de la méthode ont étudié les différents solvants organiques. Ils ont noté que trois extractions à l'éther enlèvent 80 p. 100 de la quantité de D.O.C. ajoutée à un échantillon d'urine, tandis qu'une opération avec le solvant éther-chloroforme assure une extraction complète.

Pareillement, le dichlorure d'éthylène aurait un rendement de 100 p. 100, mais ce solvant provoque des émulsions difficiles à détruire.

L'expérience a montré à Sprechler (1950) que l'éther le mieux distillé contient encore des substances réductrices ; aussi emploie-t-on du chloroforme seul, à raison de 25 p. 100 du volume d'urine, et ceci trois fois. Les émulsions formées sont brisées par la centrifugation. De plus, après chaque lavage par la soude N/10,

l'auteur extrait de nouveau avec 5 cm3 de chloroforme, et ces nouveaux extraits sont alors ajoutés à l'extrait chloroformé original avant le prochain lavage. Pour SPRECHLER, cette ré-extraction est absolument nécessaire, car la soude entraîne une petite perte à chaque fois.

* INFLUENCE DU PH :

Tous les auteurs sont unanimes, après HEARD et SOBEL, pour montrer l'influence et l'importance de l'acidification de l'urine avant toute extraction.

La quantité de stéroïdes extraits augmente à mesure que le pH diminue.

A pH-1, on extrait deux fois plus de stéroïdes qu'à pH-2 ; et à pH-0,5, l'extraction atteint le double du taux obtenu à pH-1.

Personnellement, nous avons contrôlé ce fait plusieurs fois. Bien entendu, la quantité d'acide à ajouter varie avec chaque urine, celle-ci étant à un pH initial variable avec chaque cas.

Cette acidité à pH-1 doit être obtenue directement ; nous voulons dire par là que l'urine ne doit pas être neutralisée, puis acidifiée.

De plus, une hydrolyse à l'ébullition détruirait une grande partie des corps réducteurs. De même, une acidification prolongée aurait le même résultat. Il est donc absolument nécessaire de pratiquer l'extraction aussitôt après l'acidification de l'urine.

Une étude de SPRECHLER sur ces différents points est très intéressante. Voici les conclusions :

La libération maximum des corticoïdes de leurs conjugués semble être entre pH-1 et pH-2.

6 femmes normales :

— à pH-1, moyenne : 0,73 mg.

— à pH-2, moyenne : 0,54.

5 hommes normaux :

— à pH-1, moyenne : 1,06,

— à pH-2, moyenne : 0,67.

Une autre notion, « l'effet temps », est intéressante à dégager. Sprechler a extrait des urines à des temps variables après l'acidification, il a constaté des variations énormes : les valeurs les plus élevées paraissent être atteintes après 24 heures d'hydrolyse; cependant, les déterminations biologiques faites simultanément montrèrent des valeurs basses de glycocorticoïdes, indiquant par là une destruction ou une conversion des corticoïdes actifs biologiquement en produits inactifs mais demeurant réducteurs, ce qui explique les hautes valeurs chimiques.

La courbe établie par Cox et Marrian, dans ce même ordre d'idées, est donnée à la figure 3.

Le rôle de l'acidité n'est pas bien connu. Favorise-t-elle l'extraction des substances réductrices par le solvant ? Réalise-t-elle une hydrolyse plus ou moins complète des conjugués hydrosolubles ?

N'importe le processus, il n'en demeure pas moins qu'il est nécessaire d'opérer à un pH déterminé, et toujours le même, pour obtenir des résultats comparables entre eux.

* Importance de la température pendant le développement de la couleur :

L'extrême importance de maintenir une ambiance thermique uniforme pendant le développement de la couleur est bien montrée par les différences significatives dans les intensités observées en chauffant 0,303 mg. de méthyl-testostérone avec 2 cm3 de réactif dans un bain-marie modéré et dans un bain-marie doux.

Il est absolument nécessaire d'avoir une température constante dans un bain à volume constant et en immergeant les tubes à la même profondeur.

* Influence du temps de chauffe :

Le développement de la coloration varie suivant la durée du temps de chauffe. Il faut donc toujours opérer dans des conditions identiques. De plus, on fera la courbe étalon à chaque dosage, afin d'éviter des erreurs importantes.

* Lecture photométrique :

Pour cette lecture, nous utilisons un diffuso-absorptiomètre de Dognon. Lorsque la densité de la coloration est trop intense, on pratique des dilutions à l'aide du réactif acétique-phosphomolybdique, et on multiplie le résultat trouvé par le coefficient de dilution (filtres rouges).

COMPARAISON DES MÉTHODES

POURQUOI NOTRE CHOIX ?

Au cours de l'exposé des différentes méthodes, nous avons déjà indiqué ce qui les différenciait, quant au principe de l'extraction et de la purification des corps, la nature et la quantité des produits extraits.

Ces différences sont montrées sur des tableaux récapitulatifs (tableau II et fig. 2).

A l'encontre de Romanoff-Plaeger-Pincus, qui ont étudié les méthodes chimiques diverses, nous n'avons que l'expérience des P.R.L. Mais à la suite des auteurs, nous avons jeté notre dévolu sur la méthode Heard et Sobel pour bien des raisons.

— *Commodité.* — C'est une méthode chimique relativement simple, facilement abordable pour des cliniciens, à différenciation chimique modeste. De plus, elle évite bien des manipulations (oxydation en particulier, bi-répartition)...

— *Sensibilité.* — Avec une même urine, elle donne constamment des chiffres voisins. En outre, elle permet des dosages sur de faibles quantités d'urine. Ce dernier point est appréciable pour nous, obstétriciens, lors de dysgravidies sévères. Elle inclut probablement une certaine quantité de matériel non spécifique (non mesurée par les autres méthodes), mais elle n'exclut pas apparemment des stéroïdes peu solubles (qui, eux, sont exclus par la méthode de réduction du cuivre).

Le coefficient de partage benzène-eau ne paraît offrir aucun avantage spécial, puisque le rapport entre les titres des deux fractions incidentes ne montre aucune altération, ni lors d'un stress, ni par l'administration d'A.C.T.H.

Un partage plus poussé, qu'on obtient avec le réactif T de Girard, conduirait probablement à une identification spécifique de types spéciaux.

— *Fidélité.* — Tous les dosages présentés plus loin ont été effectués en double. Cette expérience déjà importante (plus de 700 dosages) a montré, de façon nette, le caractère reproductible des résultats. Le fait n'est pas si constant en hormonologie, qu'il ne mérite d'être particulièrement souligné.

La méthode de Heard et Sobel offre donc des avantages d'*économie*, de *rapidité*, de *sensibilité*, et relativement de moindre *variabilité*.

Ce sont toutes ces raisons qui nous ont conduit à ce choix.

MÉTHODES DE DOSAGE DES CORTICOIDES DANS LE SANG

La détermination des corticoïdes sanguins depuis déjà des années se faisait par essai biologique. Vogt, en 1943, avait montré la présence d'hormone corticale dans le sang de la veine surrénalienne. Paschkis et coll. (1949) ont confirmé ces premiers résultats à l'aide du test glycogénique.

Les techniques d'extraction chimique sont très délicates, en raison de la grande richesse en lipides du sang. Néanmoins, plusieurs ont essayé, ces dernières années, d'appliquer au sang les différentes méthodes chimiques employées pour l'urine.

Partant des travaux de Schaw (1938), qui déterminait le taux d'épinéphrine dans le sang, Raab (1941) modifia la technique et constata des taux considérables de composés adréno-corticaux dans les parois artérielles. Mais la nature de ces stérols hormonaux n'était pas connue.

Hemphill et Reiss (1947), se basant sur les propriétés réductrices des chaînes latérales des composés corticaux, recherchèrent le pouvoir réducteur des extraits sanguins par la méthode glycémique de Hagedorn-Jensen. Ils trouvèrent comme chiffre moyen :

0,30 mg. (D.O.C.A.) pour 100 cm3 de sang, chiffre nettement augmenté après administration d'A.C.T.H. (1.07 mg.). Mais, là non plus, nous ne savons pas ce qu'ont dosé les auteurs.

Wick-Hillyard-Mackay (1951), employant la méthode de Heard et Sobel sur le plasma de lapin, trouvèrent des chiffres s'étageant entre 0,44 et 1,34 mg. pour 100 cm3 de sang.

L'administration de 0,4 mg. par kg. de poids d'A.C.T.H. entraîne une augmentation importante de la valeur réductrice du plasma (0.42 à 2,86 mg.). Des doses plus basses d'A.C.T.H. sont sans effet.

Nelson et coll. 1950 ont fait une analyse chromatographique du sang veineux surrénalien du chien. Pour eux, le matériel stéroïde serait constitué par la 17-hydroxycorticostérone et, peut-être, de faibles quantités de cortisone.

DOSAGE DES CORTICOIDES DANS LA SUEUR

En 1948, Nichols et Miller avaient noté que, sous l'action de la chaleur, *au cours* d'un exercice violent, l'excrétion des corticoïdes était réduite. Il se pouvait que ce phénomène soit dû à une excrétion stéroïdale dans la sueur. Ils le vérifièrent en dosant les corticoïdes dans la sueur, par la méthode de Heard et Sobel. Ils trouvèrent, comme chiffre moyen de 14 dosages : 0.564 mg. pour 100 cm3 de sueur. En élevant encore la température ambiante, la concentration atteignit 0,576.

Malgré les quelques essais qui ont été pratiqués ces dernières années au niveau du sang et de la sueur, les résultats intéressants obtenus n'en demeurent pas moins isolés et demandent à être vérifiés par une étude plus approfondie.

Dans tout ce travail, conformément au désir de R. Devis, on parlera de « corticoïdes » et non de corticostéroïdes.

Le terme corticoïde est réservé aux stéroïdes répondant aux conditions suivantes :

— Etre issu d'un liquide ou d'un tissu autre que le tissu surrénalien lui-même. (En l'occurrence, pour nous, l'urine.)

— Etre certainement en rapport avec l'activité des cortico-surrénales.

— Répondre aux tests biologiques spécifiques.

— Etre doué de propriétés chimiques ou physico-chimiques caractéristiques des corticostéroïdes eux-mêmes.

Aucune des propriétés communes trouvées des corticoïdes urinaires ainsi définis n'est particulièrement adéquate, de sorte que l'on ne possède jusqu'ici que des index imparfaits, mais non des mesures précises des corticoïdes urinaires. (DEVIS).

« Même s'ils étaient corrects, les chiffres totaux des corticoïdes offriraient les mêmes inconvénients que ceux des 17-cétostéroïdes totaux, c'est-à-dire ceux de mélanges dont les constituants peuvent varier, sans qu'on s'en aperçoive de façon significative.

« Faire le fractionnement de ces substances est d'autant plus indispensable que l'on continue à ignorer leur structure précise. »

Plusieurs auteurs se sont déjà acharnés à cette délicate opération. PINCUS et ROMANOFF ont fait paraître une note préliminaire en 1950, note résumant leurs premiers essais de chromatographie des corticoïdes urinaires sur gel de silice. Malheureusement, dans cet article, les auteurs ne décrivent pas les résultats de leurs essais. DEVIS R., en juillet 1951, lors de la Réunion des Endocrinologistes de langue française, a fait part de ses premiers travaux chromatographiques sur l'alumine Brockman. Les chromatogrammes normaux obtenus jusqu'ici comportent quatre ou six sommets. La question des artefacts éventuels n'est pas encore résolue. L'étude détaillée des résultats de cet auteur belge est en voie de publication.

« Il apparaît donc que le dosage et même le fractionnement des corticoïdes ne donnera qu'une idée incomplète du fonctionnement des cortico-surrénales. Les autres stéroïdes issus de la surrénale apportent chacun des renseignements fractionnaires qui se complètent mutuellement. C'est ainsi qu'une exploration chimique aussi complète que possible de l'activité cortico-surrénalienne doit actuellement comporter, outre le dosage des corticoïdes ;

— Le dosage fractionné des 17-cétostéroïdes et des prégnanolones et allo-prégnanolones (méthode de DOBRINER, modifiée par DINGEMANSE).

— Le dosage du prégnandiol ou des glycuronides butylosolubles.

— Le dosage du prégnane-triol.

— Le dosage des phénolstéroïdes. Chromatographie des stéroïdes œstrogènes (technique de HEINTZBERGER). »

On voit donc, par cette énumération, la difficulté d'obtenir l'image réelle de la cortico-surrénale. Cependant, il est probable que ces méthodes apportent sur le fonctionnement des cortico-surrénales, des renseignements significatifs. C'est dans cet esprit que nous avons vécu durant deux années, consacrées à l'étude de ces corticoïdes, et de leur signification dans l'état puerpéral.

Au moment de mettre sous presse, nous relevons un article de COSTE et DELBARRE, dans lequel ces auteurs proposent un procédé de dosage des « cortisonoïdes urinaires ». Se fondant sur un phénomène décrit par PORTER (à savoir qu'en présence de phényl-hydrazine et d'acide sulfurique, certains stéroïdes, essentiellement ceux qui possèdent en 17 la chaîne $>$ COH - C - CH_2OH, donnent une coloration jaune), les
H
O
auteurs dosent ainsi la cortisone, le composé F, le composé S. La cortisonurie quotidienne moyenne est de 160 gammas chez le sujet normal, de 400 à 1.000 gammas pendant les traitements par l'A.C.T.H. ou par la cortisone.

Les auteurs pensent que cette méthode permet de définir un indice correspondant sans doute de façon plus rigoureuse à l'excrétion des stéroïdes d'origine surrénalienne, que ceux qui ont été établis à l'aide d'autres techniques chimiques.

CHAPITRE III

CORTICOIDES
AU COURS DE LA GESTATION NORMALE

L'intérêt que portent les accoucheurs contemporains à l'Endocrinologie de la gestation va en croissant chaque jour. Les travaux, les publications se multiplient à un rythme accéléré, et déjà se construit dans l'esprit de beaucoup d'obstétriciens une conception synthétique et peut-être prématurée des équilibres hormonaux nécessaires au déroulement physiologique de l'état gravido-puerpéral.

Toute rupture d'équilibre serait susceptible d'expliquer le mécanisme pathogénique de la plupart des syndromes propres à cet état, syndromes désignés actuellement sous le vocable assez imprécis de dysgravidie ou de gestose.

Notons que, jusqu'ici, les chercheurs ont porté leur effort surtout et presque exclusivement du côté des hormones du type ovarien et du type hypophysaire ou pituitaire. Leur dosage dans le sérum ou dans les urines a suscité d'innombrables travaux. L'interprétation générale qui s'en dégage, c'est que ces hormones, dosées les unes biologiquement, les autres chimiquement, atteignent des taux qui ne se rencontrent dans aucune autre circonstance que la grossesse. Le placenta, promu glande endocrine, est considéré presque unanimement comme responsable de cette secrétion.

Parallèlement et sans aucune visée obstétricale, les biologistes étudient, depuis longtemps, les meilleurs procédés de dosages des hormones sexuelles et non sexuelles, telles que les cortico-surrénales, thyroïdiennes, etc...

Ces dosages sont utilisés par les cliniciens dans nombre d'états pathologiques, et surtout dans les hypertensions essentielles et les états d'hypersurrénalisme ou d'hyposurrénalisme nets.

L'influence grandissante enfin de SELYE et des conceptions du syndrome et des maladies de l'adaptation mettent l'accent sur la participation prépondérante du cortex surrénal à la biologie de ce syndrome et incitent aux dosages systématiques des corticostéroïdes (C. S.).

Aussi voyons-nous apparaître de nombreux travaux, dont la plupart sont consacrés surtout à la mise au point de techniques (nous l'avons vu lors de l'exposé des principales méthodes) ; les autres, moins nombreux, aux applications cliniques des dosages. La thèse bordelaise de BALLAN et l'article qu'il a publié avec BONDONNY, CASTETS et DEMANGE, dans le Journal de Médecine de Bordeaux, illustrent ces deux aspects.

Mais la plupart de ces travaux semblent s'être désintéressés de l'état gravido-puerpéral. C'est à peine s'ils citent quelques dosages faits chez la femme enceinte, pour constater d'ailleurs, sans y insister, que les chiffres obtenus sont légèrement supérieurs aux taux habituels.

TRAVAUX ANTÉRIEURS

— Miss VENNING et ses collaborateurs semblent avoir été les premiers à étudier systématiquement l'élimination des glucocorticoïdes au cours de la gestation. Nous savons qu'ils utilisent une méthode de dosage biologique. (Tableau III.)

Chez la femme non enceinte normale, le taux moyen évolue autour de 40 unités glycogéniques. Etudiant six cas purs, ces auteurs trouvèrent, au 3e mois, en moyenne 100 U. G. : au 8e mois, de 200 à 300 U. G., et parfois bien au-delà. Ils notèrent par ailleurs que la courbe semble s'infléchir au cours du 2e trimestre

de la grossesse ; enfin, que l'élimination des gluco-corticoïdes baisserait à l'approche du travail.

— Heard et Sobel (1946), par leur méthode chimique, trouvèrent chez la femme non enceinte une élimination moyenne de 1 mg de corticoïdes par 24 heures. Ils étudièrent deux cas au 9e mois de la grossesse et trouvèrent 2,48 mg et 2,63 mg.

— Devis R. et Devis-Van Den Eeckhoudt M. (1949), utilisant la même méthode, présentèrent deux cas :

— au 2e mois : 3 mg et 3,3 mg ;

— au 8e mois : 4,8 mg et 14,8 mg.

Les mêmes auteurs présentèrent, en 1950, 9 cas normaux du 7e au 9e mois, avec une élimination moyenne de 3,73 mg par 24 heures (les chiffres extrêmes étant 3,18 et 4,24 mg).

— En 1950 encore, Parviainen, utilisant toujours la même méthode (P.R.L.) trouve chez la femme normale des chiffres voisins de 1,22 mg de corticoïdes dans les urines diurnes, recueillies pendant 12 heures consécutives. Chez la femme enceinte, ces auteurs constatèrent les éliminations suivantes :

3e mois lunaire	.....	3 cas,	moyenne	1,61 mg	pour *12 heures*
4e —	.....	4 cas,	—	1,36 mg	—
5e —	.....	4 cas,	—	1,69 mg	—
6e —	.....	4 cas,	—	1,52 mg	—
7e —	.....	4 cas,	—	1,79 mg	—
8e —	.....	4 cas,	—	1,56 mg	—
9e —	.....	4 cas,	—	3,14 mg	—
10e —	.....	4 cas,	—	1,44 mg	—

— En 1951, Leopardi et Prosdomi constatèrent, d'une façon globale, que l'élimination est augmentée du double dans le 3e trimestre de la grossesse, et que le maximum est atteint au 9e mois.

— Ballan et ses collaborateurs constatent, en 1951, que l'élimination croît légèrement pendant les trois premiers mois, puis augmente plus nettement à partir du 6e mois, pour atteindre un taux final de 3 à 5 mg par 24 heures (méthode de Heard et Sobel).

— En 1952, Rivoire, par une méthode personnelle que nous savons dérivée de celle de Corcoran et Page, trouve une élimination normale de 2,5 mg par 24 heures en dehors de la grossesse, et à la fin de la grossesse de 5 à 6 mg par 24 heures.

— En avril 1952, Coste et Delbarre publient une méthode personnelle, à la fois biologique et chimique, qui donne, en dehors de la grossesse, des chiffres compris entre 0,1 et 0,8 mg par litre; pendant la grossesse, ces auteurs trouvent les chiffres suivants :

1er mois	2 cas, moyenne :	4,75 mg	*par litre* d'urine
2e mois	4 cas, moyenne :	6,70 mg	—
3e mois	1 cas, moyenne :	6 mg	—
4e mois	1 cas, moyenne :	6 mg	—
5e mois	1 cas, moyenne :	5,5 mg	—
6e mois	1 cas, moyenne :	4 mg	—
7e mois	1 cas, moyenne :	6 mg	—
8e mois	2 cas, moyenne :	6 mg	—
9e mois	3 cas, moyenne :	8,3 mg	—

Cette revue bibliographique montre, de façon évidente, que les résultats obtenus pendant la grossesse, même par des techniques différentes, présentent une caractéristique commune : l'élimination des corticoïdes est augmentée au cours de l'état gravidique.

Cependant, toutes ces explorations ne visent pas essentiellement l'équilibre gravidique et ne portent que sur un nombre de cas très restreint.

RÉSULTATS

Nous avons tout d'abord entrepris de déterminer la courbe normale des P.R.L. au cours de la gestation physiologique. Nous avons éliminé toutes les femmes présentant un incident pathologique actuel, récent ou ancien, en particulier des antécédents dysgravidiques.

Les caractères de la femme enceinte normale sont difficiles à décrire avec précision ; nous avons accepté comme normales des gestantes comportant des incidents mineurs, tels que : vomissement du matin, petite albuminurie inférieure à 5 cg, des œdèmes discrets, un avortement accidentel parmi les grossesses antérieures, ou un accouchement un peu prématuré.

Ces exigences expliquent le nombre relativement restreint de cas dont nous pouvons faire usage. Parmi 585 dosages effectués en double pour la plupart, chez des femmes enceintes normales ou anormales, nous ne retiendrons que 184 dosages intéressants, correspondant à 54 femmes enceintes normales répondant aux exigences. Ce nombre reste néanmoins très supérieur à celui qui a permis aux auteurs qui nous ont précédés de tracer des courbes d'élimination. Les femmes enceintes venant plus souvent se faire examiner au cours du 3e trimestre, c'est cette période qui nous a permis les plus nombreux dosages.

Nous pouvons heureusement faire état, en toute sécurité, de trois courbes à peu près complètes chez des femmes qui ont bien voulu se soumettre à des investigations répétées.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

2e mois	3 dosages,	moyenne : 2,10 mg	par 24 heures
3e mois	10 dosages,	moyenne : 3,04 mg	—
4e mois	5 dosages,	moyenne : 2,33 mg	—
5e mois	7 dosages,	moyenne : 2,60 mg	—
6e mois	10 dosages,	moyenne : 4,75 mg	—
7e mois	5 dosages,	moyenne : 4,44 mg	—
8e mois	22 dosages,	moyenne : 3,02 mg	—
9e mois	119 dosages,	moyenne : 3,74 mg	—

Voici maintenant un tableau indiquant les chiffres extrêmes trouvés dans les différents mois :

2e mois	1,80 et	2,50 mg	par 24 heures
3e mois	1,15 et	9,50 mg	—
4e mois	1,95 et	3,20 mg	—
5e mois	1,15 et	3,50 mg	—
6e mois	1,80 et	8,60 mg	—
7e mois	2,60 et	7,60 mg	—
8e mois	0,80 et	7,60 mg	—
9e mois	0,80 et	13,90 mg	—

Les tableaux de tous les cas examinés sont exposés dans les pages 12, 13, 14, 15, 16, 17 du fascicule hors-texte.

DISCUSSION

Voici les constatations que ces dosages nous ont permis de faire :

1°) Dès le début de la gestation, l'élimination des cortico-stéroïdes est nettement augmentée. En effet, si l'on admet avec les auteurs que l'élimination des 24 heures chez la femme normale se situe autour de 1 mg en dehors de la grossesse, celle-ci s'élève aux environs de 2 mg dès les premières semaines pour atteindre 3 mg 75 dans le dernier trimestre (fig. 4).

Cette augmentation, manifeste dès le début, se maintient pendant toute la grossesse avec une progression au voisinage du terme, où elle atteint en moyenne 50 % de sa valeur de départ.

Loin de nous l'idée de faire de ce dosage un moyen de diagnostic de grossesse : néanmoins, des chiffres augmentés au cours d'une grossesse, qui ne fait pas sa preuve clinique, peuvent apporter un certain degré de présomption, surtout dans les cas où les autres dosages sont à des échelons limites, nous pensons par exemple à un dosage de G.B.S. (méthode de Jayle) qui donnerait comme chiffres : 25-30 mg par 24 heures, ou encore un

dosage de gonadotropes qui donnerait des réponses plus ou moins nettes.

Un faisceau de dosages peut arriver à faire pencher la balance du diagnostic, et nous pouvons penser qu'un chiffre nettement supérieur à la normale de P.R.L. peut être considéré comme un bon facteur de présomption.

2°) L'élimination des cortico-stéroïdes est nettement augmentée au cours de la grossesse, mais ce fait général étant admis, notre expérience nous prouve que chaque femme enceinte a sa courbe d'élimination personnelle. Le point de départ de sa courbe est différent de celui d'une autre gestante ; elles ne sont pas au même niveau, et cette différence de niveau se maintient tout au long de l'exploration, et cela jusqu'au terme (fig. 6).

Si nous ne craignions pas d'employer un terme inexact, nous dirions : chaque femme a sa ligne de tonus, autour duquel s'inscrivent tous les incidents de sa courbe personnelle.

Notre expérience n'est pas suffisante pour que nous puissions prétendre établir une corrélation entre cette individualisation de la courbe et le type morphologique de la femme considérée.

Sur la figure 6, on se rendra compte de cette notion de niveau individuel. Les courbes appartiennent à cinq femmes enceintes normales suivies à des moments variables de leur grossesse

3°) Il faut insister sur la fréquence plus ou moins grande, personnelle elle aussi, des accidents que présente chaque courbe. Ces accidents traduisent-ils des agressions plus ou moins caractérisées, selon les conceptions de Selye ? Nous n'avons pas, sur ce point, une opinion valable.

4°) Dans l'ensemble, notre courbe, établie sur 54 cas, semble superposable à celle qu'a tracée Miss Venning. Elle présente les deux acmés du premier et du troisième trimestres, séparés au deuxième trimestre par une chute légère, mais non jusqu'au taux antérieur à la grossesse. Les courbes isolées des gestantes suivies

ne présentent pas toutes cette allure générale. Il est vrai que bien des cas de Miss VENNING n'ont pas, eux non plus, cette concordance.

5°) A l'approche du travail, VENNING avait cru pouvoir constater une chute de l'élimination des corticoïdes. Pour notre part, nous avons suivi 16 femmes dans les quinze derniers jours de leur grossesse, avec des dosages espacés de deux à trois jours.

Dix femmes voient leur élimination de corticoïdes descendre. Six présentent une augmentation.

Cependant, les trois courbes individuelles, établies durant plusieurs mois de leur grossesse, montrent toutes trois une chute très importante dans les dernières semaines. Voici quelques chiffres :

Madame GOU	5	4,50	3,55	
Madame LAM	5,30	3,90	4	3
Madame DARR	5,80	7,60	7,30	3,45 (fig. 5).

Afin de suivre et constater ces fluctuations diverses chez les deux groupes de gestantes, voici les premières lettres nominatives des gestantes qui permettront de les retrouver dans les tableaux généraux :

a) Groupe dont l'élimination a diminué lors de l'approche du travail :

Mesdames BRA	Mesdames ETC .....
BRE	GIR .....
BRI	LAM ....
DARR .	MAR ....
DUP	DUM ....

b) Groupe dont l'élimination a présenté une progression :

Mesdames AND	Mesdames LUN ....
BLA	FEL .....
COU	X. Louise

Devant ces résultats, il nous semble difficile de prendre parti dans le débat.

6°) Nous n'avons pas étudié l'élimination des P.R.L. dans le *post-partum*, par suite de difficultés techniques. La présence de

sang presque continuelle dans les urines, à cette époque, nous empêche d'obtenir des chiffres incontestables.

Dans ce but, autrement dit pour obvier à cet inconvénient, nous avons effectué quelques essais de dosage dans le sang, selon une technique spéciale. Mais notre expérience est minime et a besoin de s'affermir ; aussi n'avons-nous aucun chiffre à avancer.

7°) Il nous reste maintenant à voir quels sont les rapports qui existent entre les courbes d'élimination des G.B.S. et P.G. et celle des P.R.L. Nous disposons, pour cette étude, de 25 observations dans lesquelles G.B.S. et P.R.L. ont été dosés simultanément ; parfois les P.G. ont de même été dosés.

Ces observations affectent quatre types principaux :

a) 1er Type. — Les deux courbes suivent une marche sensiblement parallèle, le fléchissement terminal est enregistré simultanément, aussi bien sur les P.R.L. que sur les G.B.S. Le P.G. suit la même allure à chaque fois qu'il a été dosé. A ce type correspondent 8 observations.

b) 2e Type. — Les deux courbes montent parallèlement pendant la durée de l'observation. On n'enregistre pas de chute au voisinage du travail. Mais nous ne possédons que 4 cas de ce type, dont l'une n'a fait l'objet que de deux dosages.

c) 3e Type. — Après avoir suivi une marche plus ou moins parallèle, les deux courbes s'entrecroisent au voisinage du travail, celle des G.B.S. se relevant, celle des P.R.L. descendant franchement. Quatre observations correspondent à ce type.

d) 4e Type. — C'est l'inverse du précédent. Ici, ce sont les P.R.L. qui s'élèvent, tandis que s'abaissent les G.B.S.

Sur les 25 cas, ce type s'avère le plus fréquent. Nous l'avons rencontré 9 fois.

Dans 7 cas où P.R.L., G.B.S. et P.G. ont été dosés, 7 fois la courbe des G.B.S. et celle des P.G. sont restées fidèlement parallèles. 3 fois seulement les courbes suivirent le même sens descendant, 2 fois enfin les trois courbes remontèrent ensemble.

Une si courte série de cas observés n'autorise aucune conclusion. La marge qui sépare les glycuronidates butylo-solubles des glycuronidates acétono-précipitables ne représente pas exclusivement la participation des gluco-corticoïdes, mais est elle-même une somme de plusieurs éléments non encore définis. Les travaux de JAYLE ont bien mis en lumière de tels faits, et son « butylogramme » montre bien la part appréciable du cortex surrénal dans la somme des G.B.S.

Bien des études sont en cours pour éclaircir ce problème.

CONCLUSION

Le seul fait constant et indiscutable qui se dégage de ces observations est l'élimination considérablement accrue des stéroïdes d'origine corticale au cours de la gestation normale, élimination qui, d'emblée, atteint le double de celle de la femme non enceinte, pour s'élever progressivement jusqu'à la fin de la grossesse.

Nous ne pouvons manquer de rapprocher ce fait des travaux morphologiques qui montrent des modifications surrénaliennes, généralement interprétées dans le sens de l'hyperplasie.

CHAPITRE IV

CORTICOIDES ET GROSSESSES PATHOLOGIQUES

Dans ce lourd et complexe chapitre, on étudiera successivement l'élimination des corticoïdes dans les avortements et les dysgravidies proprement dites. Un paragraphe spécial sera réservé aux vomissements de la grossesse et au diabète gravidique.

I. — CORTICOIDES ET AVORTEMENTS

Au cours de ces dernières années, l'élimination des G.B.S. et P.G. a fait l'objet de très nombreuses publications ; à l'encontre de cela, la littérature, à notre connaissance, est très pauvre sur le sujet de l'élimination des corticoïdes au cours des menaces d'avortements et des avortements habituels.

Parallèlement à l'étude des G.B.S. et du P.G., l'élimination des stéroïdes réducteurs urinaires fut examinée.

— Le dosage des corticoïdes peut-il renseigner sur l'évolution d'une grossesse menacée ?

— Peut-il aider à l'interprétation des G.B.S. et du P.G. ?

Il semble que Miss VENNING ait été la première à envisager la question. Elle n'a eu malheureusement que deux cas d'avortements à étudier. Par sa méthode biologique, elle a constaté une fois une chute nette des gluco-corticoïdes (de 260 U.G. à 100 U.G.). Dans ce cas, il y avait eu deux avortements antérieurs ; quelques jours après le dernier dosage, la malade avortait pour la troisième

fois. Dans l'autre cas, elle enregistra une chute nette de 100 U.G. à 30 U.G., puis une légère remontée à 60 U.G. ; l'avortement survint quelques jours après.

RÉSULTATS

Nous avons procédé au dosage des stéroïdes réducteurs urinaires (P.R.L.) dans 17 cas d'avortements ou de menaces d'avortements. Disons tout d'abord qu'il est difficile d'interpréter les faits cliniques : certaines manœuvres abortives sont probables dans certains cas; certaines malades ont avorté aussitôt un unique dosage ; d'autres, enfin, ont échappé à une investigation plus approfondie de notre part, ou ont disparu sans que nous ayons eu connaissance du dénouement (tableau VIII).

AVORTEMENTS A RÉPÉTITION

Nous avons classé dans cette rubrique : les malades qui n'ont jamais pu mener de gestation au-delà de 5 mois ; les malades qui, après une ou plusieurs grossesses à terme, ne font plus que des avortements ; les malades qui présentent des avortements multiples survenant sans ordre chronologique défini, parmi des gestations à terme ou près du terme.

Nous pouvons distinguer des sous-groupes :

I. — *Avortements à répétition traités (Œstrogènes ou progestérone)*

* 4 cas correspondent à des avortements jeunes. Il n'a pu être procédé qu'à un seul dosage, il s'agissait de grossesses de deux à trois mois d'âge.

— Deux fois les P.R.L. étaient normaux : 2,30 mg, avec des G.B.S. et P.G. faibles : 21 et 25 mg.

— Une fois le taux était nettement inférieur : 1,20 mg avec des G.B.S. à 8 mg (Obs. 15).

— Une fois, le taux atteignait et dépassait notablement le chiffre moyen correspondant à une grossesse normale : 4 mg, avec des G.B.S. à 32 mg et un P.G. égal à 11 mg (Obs. 16).

Ces 4 cas ont avorté dans les jours suivants.

* 3 cas correspondent à des avortements tardifs :

— Une fois on obtint un chiffre très bas : 1,60 mg, avec des G.B.S. à 32 mg pour une grossesse de 5 mois. La malade avorte 10 jours après l'expulsion d'une caduque qui, elle, fut rejetée le lendemain du dosage. Il s'agissait d'un utérus malformé (Obs. 1).

— Une fois, trois dosages ont pu être effectués :

à 3 mois 3/4..... 3,80 mg
à 4 mois..... 4 mg
à 4 mois 1/2..... 3,20 mg

Les taux de G.B.S. ont sensiblement monté de 11 mg à 42 mg. Le P.G. est toujours demeuré très bas. Il y eut un certain temps de rétention d'un œuf mort (Obs. 14).

— Obs. 4 : Gestante mise sous traitement, avortements répétés.

Trois dosages donnèrent les résultats suivants :

à 4 mois 1/2 : P.R.L. = 4,30 mg. G.B.S. = 45 mg
à 6 mois.... : P.R.L. = 3,90 mg. G.B.S. = 13 mg
à 6 mois 1/4 : P.R.L. = 6 mg. G.B.S. = 17 mg

Les taux de P.R.L. sont élevés, malgré des G.B.S. très bas et décroissants. Il s'agissait d'un œuf mort et macéré d'origine spécifique connue.

2. — *Avortements à répétition non traités*

3 cas répondent à ce type. 5 dosages ont été effectués, aboutissant à des chiffres très bas :

1,10 mg, 1,60, 1,30 mg pour l'Obs. 2 ;
0,90 mg pour l'Obs. 5 ;
1,70 mg pour l'Obs. 13.

Les chiffres des G.B.S. ont toujours été inférieurs à 25 mg. L'expulsion de l'œuf se produisit, soit immédiatement, soit très peu après le dosage.

3. — *Les grossesses normales après une série d'avortements*

Prévenus par les antécédents, nous nous sommes efforcés, chaque fois, de réaliser des dosages avant toute menace d'avortement. Nous avons pu ainsi suivre 5 femmes aux antécédents grevés d'accidents abortifs.

Obs. 3 : Cette malade avait accouché normalement une fois, puis avorté deux fois à deux mois et demi.

A 1 mois 1/2 de grossesse, les P.R.L. sont à 1,40 mg, chiffre faible ; mais à 6 mois 1/2, ils sont à 5,30 mg, avec des G.B.S. à 96 mg et P.G. à 38 mg.

Elle acoucha normalement à terme.

Obs. 6 : Trois avortements antérieurs très jeunes.

La 4e grossesse suivie s'installe d'emblée dans des chiffres confortables de P.R.L. :

1 mois 3/4..... 3,80 mg
2 mois ..... 2,90 mg

Les G.B.S., à ce moment, sont de 85 et 65 mg.

Cette gestante est actuellement à son 8e mois de grossesse.

Obs. 10 : 3 avortements antérieurs à 1 mois 1/2. Sous traitement.

Dès le troisième mois de la grossesse, les P.R.L. sont à 4,20 et 4,75 mg. Les G.B.S. sont à 50 et 88 mg.

Actuellement, la grossesse évolue normalement.

Obs. 12 : Nombreux avortements antérieurs. Aucune grossesse au-delà du 2e mois.

6 dosages ont été effectués, s'étageant entre la 3e semaine et le 5e mois de grossesse. Après un départ difficile, cette gestante s'installe dans des taux confortables.

P.R.L. : 2,70, 2,10, 4,60, 2,60, 5,10, 3,50 mg
G.B.S. : 31, 32, 72, 98, 82, 154 mg
P.G. . : 1,6, 9,6, 8, 26, 24, 94 mg

Obs. 17 : 4 avortements antérieurs assez tardifs, entre le 4e et le 5e mois de grossesse. Deux dosages ont été successivement pratiqués à 2 mois 1/4 et 2 mois 3/4 :

P.R.L. : 2,50 et 6,40 mg. Satisfaisants.
G.B.S. : 62 et 74 mg.
P.G. : 20 mg.

Malheureusement, cette femme a disparu, et l'investigation n'a pu être poursuivie.

4. — *Les menaces d'avortements dits « redressés »*

Deux cas font partie de ce groupe.

Obs. 7 : Deux grossesses normales. Menace d'avortement.

à 2 mois 1/2.... P.R.L. : 1,40 mg.
G.B.S. : 50 mg.

Obs. 8 : Deux grossesses normales. Menace d'avortement à 3 mois.

P.R.L. ..... 2,90 mg
G.B.S. ..... 48 mg.

Est-il possible de tirer des conclusions de ces 17 observations ? Certains faits se dégagent.

I. — L'obtention de chiffres bas peut-elle faire soupçonner l'avortement ?

* 4 observations nous conduisent à une réponse positive. (Observations 2, 5, 13, 15). La moyenne arithmétique du premier trimestre nous amène à un chiffre de 1,30 mg.

Ces chiffres bas ont tous abouti à un avortement dans les jours qui suivaient le dernier dosage.

* Deux observations, cependant, contredisent ces résultats. (Obs. 3 et 7). A 1 mois 1/2, puis 2 mois 1/2, les chiffres étaient de 1,40 mg, et pourtant la grossesse a continué. Là intervient sans doute la notion de niveau individuel déjà constatée dans les grossesses normales.

2. — L'obtention de chiffres élevés peut-elle être facteur de pronostic optimiste ?

* Six femmes ont avorté (Obs. 3, 6, 8, 10, 12, 17). La moyenne arithmétique du premier trimestre est élevée et égale à 3,65 mg. Il semblerait donc que ces chiffres confortables pourraient nous rassurer.

* Néanmoins, certaines, avec des taux très élevés, ont avorté. (Obs. 4, 9, 11, 16). La moyenne arithmétique obtenue dans le premier trimestre, pour ces 4 malades, est même légèrement plus forte que celle du groupe précédent (3,80 mg).

Dans ce groupe, une femme a avorté deux jours après un dosage donnant comme chiffre 6 mg au cours du 6e mois.

Une autre gestante avorte à 3 mois avec des P.R.L. égaux à 2,90 mg. La troisième gestante avorte avec P.R.L. = 2,30 mg. La dernière malade avortera au 4e mois de grossesse avec 4 mg de P.R.L.

En bref, devant des chiffres élevés : 60 % d'optimisme, 40 % de réserve.

3. - Deux cas de rétention ont été examinés :

Une rétention d'œuf mort et macéré d'origine spécifique connue (Obs. 4) s'accompagne de chiffres élevés : 4,30, 3,90, 6 mg.

Une autre rétention d'œuf mort très probable, elle aussi, a des P.R.L. élevés : 3,80, 4, 3,20 mg (Obs. 14), malgré des G.B.S. constamment bas.

4. — D'autre part, l'étude parallèle des G.B.S. et P.G. nous permet de constater certains autres faits.

— Il y eut 75 % de concordance entre les P.R.L. et les G.B.S., et seulement 25 % de résultats discordants.

— Entre les P.R.L. et P.G., 50 % de concordance.

L'hypothèse d'une importante participation surrénalienne dans la somme que représentent les G.B.S. semble donc se confirmer. Le taux du P.G. semble tout à fait indépendant de celui des P.R.L.

Il se dégage de cette étude « Corticoïdes et Avortements » qu'aucune conclusion pratique ne peut être avancée.

Tantôt les chiffres sont élevés, tantôt ils sont bas, tantôt la grossesse se poursuit, tantôt elle s'interrompt. Mais le désordre n'est sans doute qu'apparent et relève de lois qui restent à dégager. Les cas observés sont trop peu nombreux ou mal compris. Il est possible que, dans quelques années, ce chapitre ait un tout autre visage.

2. — CORTICOIDES ET DYSGRAVIDIES

Certaines similitudes entre les syndromes dysgravidiques et les faits recueillis dans l'expérimentation des corticoïdes ont amené à penser que le rôle de la surrénale n'était peut-être pas négligeable dans la pathogènie de ces affections. Autrement dit, la grossesse pourra-t-elle entrer dans le cadre des « agressions » susceptibles de déclencher des maladies d'adaptation, selon la conception de Hans Selye.

Travaux antérieurs

Jusqu'à maintenant, seuls quelques auteurs se sont penchés sur cette question ; et à notre connaissance, seuls les travaux suivants ont trait à l'étude de l'activité fonctionnelle de la cortico-surrénale dans les dysgravidies.

* Employant la méthode de Lowenstein (F. L.), Tobian junior, en 1949, trouva comme chiffre moyen, chez les femmes normales non enceintes, 0,47 mg/12 heures (6 cas). Chez les femmes enceintes normales, l'élimination moyenne est de 0,90 mg/12 heures (18 cas). Résultats calculés en D.O.C.

Dans les cas d'œdèmes, sans hypertension ni albuminerie, la moyenne est de 1,39 mg (2 cas).

Chez les pré-éclamptiques légères : 1,36 mg (6 cas) ; modérées : 1,14 mg (2 cas) ; sévères : 1,36 mg (2 cas).

* Devis et Van Den Eeckoudt, en 1950, trouvent, par la méthode de Heard et Sobel, celle que nous employons, une élimination urinaire de corticoïdes égale à 1,26 mg par 24 heures chez les femmes normales non enceintes. Chez les gestantes normales de 7 à 9 mg, ils ont comme chiffre moyen 3,73 mg (7 cas). Dans les états de pré-éclampsie, les corticoïdes urinaires seraient, dans l'ensemble, nettement plus élevés que chez les femmes enceintes normales à la même époque. Les chiffres les plus élevés concernent tous des pré-éclamptiques avec œdèmes importants.

Si œdèmes légers..... 4,62 mg (moyenne de 4 cas).
Si œdèmes importants ... 7,42 mg (moyenne de 5 cas).

Dans 3 cas d'éclampsie, les urines prélevées pendant la crise donnèrent les chiffres suivants : 8,77-3,6-3,8 mg. Fait à remarquer dans ces mêmes cas : 5 jours après la crise, les corticoïdes avaient augmenté : 5,28-5,42-7,44 mg.

Dans 4 cas de pré-éclampsie, l'élimination du prégnandiol urinaire total se trouve nettement diminuée : 30,2 mg. Moitié de la valeur normale trouvée par Devis lui-même sur 14 cas : 65,4 mg.

* En 1950, des Finlandais (Parviainen, Soiva, Vartiainen) se sont attachés au problème des dysgravidies et ont étudié l'élimination des corticoïdes chez 20 toxémiques. Utilisant, eux aussi, la méthode de Heard et Sobel, ils obtiennent comme chiffre moyen, chez la femme enceinte normale, à 3 mois : 1,61 mg/12 heures ; puis successivement : 1,30-1,69-1,52-1,79-1,56-2,14-1,44 mg.

Sur 20 cas de toxémie étudiés, la moyenne obtenue est de 3,44 mg pour 24 heures. Malheureusement, ces cas ne sont pas très différenciés, et l'on ignore le stade auquel les dosages ont été effectués. De plus, pour chaque cas, il n'a été fait qu'un seul dosage.

Voici les déductions des auteurs finlandais :

— Les grossesses gémellaires et les infections variées contribuent à l'acuité de la toxémie.

— Il semble n'y avoir aucune relation entre la formule blanche sanguine, les valeurs de l'azote résiduel et l'excrétion des corticoïdes.

De même, l'excrétion des P.R.L. ne semble pas être en corrélation avec la sévérité des symptômes de la toxémie.

— Dans beaucoup de cas, l'excrétion des P.R.L. diminue lorsque les symptômes de la toxémie se calment. L'excrétion des P.R.L. augmente et précède l'installation de la toxémie.

Qu'il nous soit permis de faire à ce sujet quelques remarques:

— Bien des chiffres obtenus dans les cas toxémiques par les Finlandais sont inférieurs à la normale des chiffres de femmes enceintes normales (cas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10). On ne trouve, en somme, que 6 cas supérieurs à la normale (cas 15, 16, 17, 18, 19, 20).

Les 4 cas restants ont des éliminations à peine augmentées. Bien entendu, cette constatation est faite en multipliant par deux les chiffres des femmes enceintes normales, calculées sur l'urine de nuit durant 12 heures. Sans doute, l'excrétion P.R.L. est-elle plus petite la nuit que le jour, mais la concentration en est plus élevée la nuit.

— D'autre part, les auteurs finlandais ont inclus dans ce chapitre toxémique des cas divers qui nous semblent avoir leur place ailleurs, ou tout au moins dans un cadre plus différencié, nous pensons aux grossesses prolongées, aux grossesses gémellaires, aux néphrites chroniques, etc...

— Pour une plus juste comparaison, il nous semble enfin qu'une répartition selon l'âge de la grossesse guiderait le lecteur d'une façon plus précise.

Malgré ces quelques remarques, l'œuvre des auteurs nordiques semble être la première qui ait fouillé un nombre de cas toxémiques si important.

Résultats personnels

Nous avons étudié 54 cas de dysgravidies pour lesquels nous avons effectué 154 dosages, tous en double.

Nous nous sommes efforcés de les grouper d'une façon aussi homogène que possible (fig. 7).

Différentes classifications s'offrent, nous en avons essayé plusieurs. Voici quelques essais :

1.) Confrontation des résultats dans les dysgravidies avec ceux des gestantes normales, *mois par mois :*

6e mois ...	9 dosages, moy. : 3,55 (1,45-9 mg) ..	4,75
7e mois ...	18 dosages, moy. : 3,75 (1,30-7,60 mg)	4,44
8e mois ...	26 dosages, moy. : 3,45 (1,70-9,10 mg)	3,02
9e mois ...	63 dosages, moy. : 3,32 (0,70-7,40 mg)	3,74
Post-part	18 dosages, moy. : 2,38 (0,80-4,10 mg)	

Contrairement aux différents auteurs cités plus haut, nos résultats ne donnent pas lieu à des chiffres anormalement élevés. Ces chiffres montrent que les dysgravidies, considérées en bloc, ne correspondent pas à des valeurs particulièrement élevées. Celles-ci sont voisines de celles trouvées dans les grossesses normales, peut-être même seraient-elles légèrement inférieures.

2.) Comparaison *suivant les formes cliniques :*

Certaines formes cliniques coïncident-elles avec des chiffres particulièrement élevés ?

Pour répondre à une telle question, il nous a fallu séparer symptômatiquement les différents cas.

Albuminurie pure de fin de grossesse :

26 dosages ..... moyenne : 3,11 (0,70-7).

Albuminurie du *post-partum :*

6 dosages ..... moyenne : 2,51 (2,20-3).

Albuminurie + T. A. :

20 dosages ..... moyenne : 3,21 (0,80-9,10).

Albuminuries + œdèmes :

14 dosages ..... moyenne : 3,96 (2,10-6,35).

Albuminurie + T. A. + œdèmes :

21 dosages ..... moyenne : 2,98 (0,80-5,15)

Etats pré-éclamptiques et éclamptiques :

14 dosages ..... moyenne : 2,63 (1,30-5,05)

(Tableaux IX, X, XI, XII, XIII, XIV).

Là aussi, la première impression d'ensemble est que les moyennes sont encore dans les limites habituelles.

Tout au plus, pourrait-on constater, avec les auteurs, que le symptôme « Œdème » correspond à des chiffres légèrement plus élevés. Voici quelques détails sur les observations des cas pré-éclamptiques et éclamptiques :

5 cas d'éclampsie examinés.

Dans un premier cas, les corticoïdes sont dosés deux jours après des crises convulsives. Ils sont successivement de 5,05-2,60-1,70 mg. La malade accouche quinze jours après. Fœtus mort.

Dans un 2e cas, il s'agissait d'une éclampsie du travail, corticoïdes le lendemain : 2,90 mg.

Un autre cas d'éclampsie du travail révèle : le surlendemain, 2,25 mg ; puis 2,25 et 2,70 mg de corticoïdes.

Un cas intéressant nous est fourni par une 3e pare, qui fut suivie pour éclampsie à 6 mois de grossesse. A 6 mois 1/2, les corticoïdes sont à 3,85, 2,80 puis 1,70 mg. Elle accouche d'un fœtus vivant de 1 kg 200, trois jours après le dernier dosage.

Enfin, une primipare de 20 ans a des crises convulsives de fin de grossesse. Elle accouche à terme avec des corticoïdes à 2,80 mg.

Malheureusement, aucune malade n'a pu être vue dans les jours qui précédaient les crises convulsives.

3.) Comparaison des éliminations de corticoïdes chez les malades à antécédents chargés (dysgravidies antérieures, néphrite chronique...) avec celles des dysgravidiques aiguës.

Voici les résultats obtenus :

	9 mois	8 mois	7 mois	6 mois	5 mois
Chroniques	3,32 (5)	3,07 (3)	2,35 (3)	1,45 (1)	2,10 (1)
Aiguës	3,33 (58)	3,48 (23)	4,03 (15)	3,80 (8)	3,63 (3)

Les chiffres obtenus sont tout au plus habituels, jamais anormalement hauts ou anormalement bas.

Peut-être pourrait-on constater une légère élévation des chiffres dans les états aigus au cours des 5e, 6e et 7e mois.

L'interprétation des chiffres extrêmes nous apporte-t-elle de plus amples renseignements ?

	9 mois	8 mois	7 mois
Chroniques.....	2,70-3,90	2,70-3,50	1,30-3,25

Les chiffres extrêmes sont particulièrement bas.

4.) La comparaison des excrétions de P.R.L. avec l'importance des symptômes dysgravidiques n'a conduit à aucune constatation particulière.

5.) Les P.R.L. diminuent-ils lorsque les symptômes de la toxémie se calment ? ou augmentent-ils et précèdent-ils l'installation de la toxémie ?

Bien des cas nous permettent d'avancer que les P.R.L. diminuent lorsque les signes toxémiques régressent. Les meilleurs exemples qu'on en puisse donner est le parallélisme constaté entre la régression bien connue des symptômes dysgravidiques après l'accouchement et la chute des P.R.L. caractéristique de cette même période. Malheureusement, la question inverse n'aura pas de réponse, car nous n'avons pas examiné de gestantes qui aient développé par la suite des toxémies.

Sans doute, avons-nous eu cet espoir en dosant durant une grossesse ultérieure les corticoïdes de femmes ayant eu des dysgravidies à des grossesses antérieures ; mais les 7 cas suivis ont particulièrement bien évolué, malgré 35 dosages (tableau XV).

6.) Rôle de l'alimentation, du repos :

Celui-ci n'a pu être étudié que sur quelques malades, car bien des renseignements sont manquants ou trop peu précis sur la majorité des malades non suivies régulièrement dans le service. Le repos complet au lit, un régime déchloruré, une alimentation hypotoxique, qui ont une influence clinique certaine sur l'évolution des dysgravidies, entraînent-ils une modification de l'élimination des P.R.L. ? Les résultats obtenus ne sont pas significatifs.

7.) Rôle du traitement (Stilbœtrol) :

Peut-on mettre en évidence, par le dosage des corticoïdes, l'effet freinateur ou excitateur — les deux ont été soutenus — du Stilbœtrol, sur le couple hypophyso-surrénal ?

4 cas suivis dans le service ont donné les valeurs suivantes : 2 fois, les corticoïdes ont augmenté nettement (M[mes] DIJ... et GOF...). Les P.R.L. passent de 1,45 à 3,25-3,50 mg dans un cas suivi du 4[e] mois au 8[e] mois ; de 2,70 à 3,30, puis 3,60 mg dans un autre cas suivi seulement pendant un mois. Effet excitateur ?

Une fois, sous un traitement suivi pendant deux mois, les P.R.L. sont passés successivement de 4,30 à 2,90 et 1,70 mg. Effet freinateur ?

La femme avorte une semaine plus tard (M[me] MIC...). Les P.R.L. n'ont-ils pas chuté pour la seule raison que la grossesse était en voie d'interruption ?

Aucun argument à tirer du dernier cas, où les P.R.L. sont restés entre 3,90, 4,50 et 3,60 mg (M[me] JOS...).

8.) Influence des gros œufs :

Trois cas illustrent ce problème (M[mes] BOS..., GOY.., LUS...). Le premier cas est observé chez une 9[e] pare. Hydramnios. La malade présentait une albuminurie de fin de grossesse. A 8 mois 1/2, les P.R.L. étaient à 2 mg.

Le 2[e] cas s'est terminé par une césarienne pour un enfant de 4 kg 830. Les P.R.L. étaient à 1,75 mg la veille de l'intervention.

Le 3[e] cas, lui aussi, n'a jamais eu une élimination de corticoïdes excédant 2,90 mg.

Ces trois cas se sont tous bien terminés à terme, sans complications toxémiques graves. Les corticoïdes ont toujours été inférieurs à la normale.

9.) La comparaison des G.B.S. et P.G. avec les P.R.L. nous permet de dégager d'autres faits.

Les courbes des G.B.S. ont évolué parallèlement à celles des P.R.L. dans 84 % des cas ; celle des P.G. dans 59 % des cas.

La grande similitude des variations concordantes des G.B.S. et des P.R.L. illustre bien la participation probable d'un facteur surrénalien dans la somme des stéroïdes que constituent les G.B.S. 13. Pour le P.G., les chiffres de 59 % et 41 % sont trop voisins pour qu'on ne soit tenté de considérer que les seules lois du hasard soient à invoquer pour en rendre compte. Il ne semble donc pas qu'il y ait de rapports étroits entre P.G. et P.R.L.

CONCLUSIONS

L'exploration de la grossesse normale nous avait amené à une opinion très voisine de celle de la plupart des auteurs. Quelle que soit la méthode employée, tout le monde est d'accord : l'état de grossesse suscite d'emblée une hyperactivité surrénalienne extrêmement marquée.

Il n'en est plus de même en ce qui concerne les dysgravidies. Sur un petit nombre de cas étudiés, la plupart des mêmes auteurs avaient cru pouvoir mettre en évidence une hyperexcrétion des corticoïdes, et sans doute un fonctionnement surrénalien tout à fait anormal.

Nos résultats s'avèrent en opposition formelle avec ceux de nos prédécesseurs, quel que soit l'angle sous lequel on envisage la question.

Que l'on considère les dysgravidies en bloc, que l'on s'efforce de sérier les cas en les groupant suivant les symptômes prédominants, qu'il s'agisse d'états pré-éclamptiques ou éclamptiques, d'affections à allure chronique répondant à des lésions anatomiques pré-existantes, ou de dysgravidies purement fonctionnelles, nous avons toujours trouvé des chiffres voisins de ceux de la femme enceinte normale correspondante. En forçant un peu les faits, nous serions tentés de conclure à des chiffres plutôt un peu bas.

Nous pouvons encore ajouter que l'importance des symptômes n'a pu trouver son explication dans celle des éliminations des corticoïdes.

Un certain nombre d'autres questions, telles que l'évolution des P.R.L. en fonction de celle de la toxémie, l'influence du repos ou de l'alimentation, celle du traitement par le Stilbœtrol n'ont pu recevoir de réponses satisfaisantes.

Enfin, la comparaison G.B.S.-P.G.-P.R.L. fait ressortir une importante participation surrénalienne dans la somme que représentent les G.B.S. 13 de JAYLE.

3. — VOMISSEMENTS GRAVES DE LA GROSSESSE

A notre connaissance, il n'existe pas de travaux antérieurs relatifs au dosage des corticoïdes dans les vomissements graves.

Les petits vomissements habituels du début de la grossesse ont été écartés de cette étude, et nous n'avons considéré que les accidents graves, entraînant chez les malades un certain degré d'amaigrissement, un subictère, une variation du pouls, des épreuves de laboratoire perturbées...

7 malades ont été suivies durant leur court séjour dans le Service, 9 dosages seulement ont pu être effectués. Les résultats totaux sont présentés au tableau IV des feuillets hors-texte.

5 malades, durant le premier trimestre de leur grossesse, ont eu des chiffres particulièrement bas : 1,40, 1,60, 1,50, 1,05 mg de corticoïdes urinaires ; ce sont des chiffres normaux pour des femmes non enceintes tout au plus, mais faibles pour des gestantes. Deux de ces malades, examinées à nouveau en fin de grossesse, ont éliminé encore des quantités faibles de corticoïdes. L'une, à 8 mois, avait 2,80 ; l'autre, à terme : 1,40 mg.

Une seule malade présentait des chiffres élevés : 4,10-6 mg, à deux mois de grossesse, mais elle devait avorter, par la suite, d'une môle. L'élimination de prolans, au début supérieure à 100.000, était tombée à < 500.

Que pouvons-nous tirer de ces quelques résultats ?

Le petit nombre de cas observés n'autorise aucune conclusion, aucune généralisation. Il légitime seulement des recherches ultérieures, en vue d'établir si ce curieux hypocorticisme est constant.

4. — DIABÈTE ET GROSSESSE

Au cours de la grossesse, l'hyperactivité hypophysaire est bien connue ; d'un autre côté, les relations hypophyso-surrénales durant la grossesse sont d'un grand intérêt. Le métabolisme des glucides en particulier n'est-il pas en rapport étroit avec le cortex surrénal ? Aussi était-il captivant d'étudier le comportement de ces surrénales dans ce complexe « diabète et grossesse ». Que deviennent les corticoïdes dans les états diabétiques ? Quelle est la part de la grossesse, quelle est la part du diabète dans leurs variations ? Voyons tout d'abord les différents points de vue pathogéniques actuels. Partant de données cliniques, histo-pathologiques, MIROUZE, de Montpellier, a édifié une classification métabolique du diabète sucré, qui n'est que le corollaire d'une classification endocrinienne et l'expression de stimuli hormonaux particuliers :

Le diabète glucidique insulino-prive, d'origine pancréatique.

Le diabète protido-glucidique, dû à une conversion exagérée des protides en glucides sous l'action normale d'A.C.T.H., et de 11-oxystéroïdes, peut-être de thyroxine.

Le diabète lipido-glucidique et le plus souvent lipido-protido-glucidique d'origine hypophyso-surrénalienne, tandis que le précédent serait d'origine surrénalienne.

Cet essai de classification permet de se frayer un chemin dans la brousse diabétique, comme le dit MAURIAC, mais demande confirmation. Le diabète, comme toute affection intéressant un métabolisme, est susceptible de toucher un ou plusieurs des trois facteurs de tout processus diastasique : ici, le glucose comme substrat, l'insuline comme co-ferment, l'exokinase comme ferment.

Ces variables postulent un organe coordinateur.

L'hypophyse agirait par des mécanismes divers : stimulation de la glycogénèse, ralentissement de la consommation périphérique des glucides, action inhibitrice sur l'exokinase.

La médullo-surrénale agirait sur le métabolisme des sucres, par l'intermédiaire de l'adrénaline.

La cortico-surrénale jouerait un rôle important par les glucocorticoïdes.

Ces diverses fonctions métaboliques seraient contrôlées par les centres nerveux (plancher du 4e ventricule, noyau paraventriculaire, région hypothalamique latérale).

Triantaphyllidis, en 1951, a fait paraître le résultat de ses travaux concernant l'élimination des 11-oxycorticostéroïdes dans le diabète sucré en dehors de la gestation. En voici le résumé :

17 diabétiques ont eu des 11-C.S. augmentés. Chez 15, on trouve des épisodes infectieux, traumatiques ou psychiques importants ayant précédé ou accompagné le diabète. L'auteur croit pouvoir formuler l'hypothèse d'une relation directe entre l'état de désaptation de l'organisme et le diabète. Des travaux russes récents confirment cette relation. Il y a lieu d'insister sur la non-adéquation de l'expression : hyperfonctionnement surrénalien primitif ou secondaire. En effet, en clinique les problèmes sont plus complexes, étant donné le retentissement réciproque et simultané des diverses fonctions de l'organisme. Ainsi dans le syndrome de Selye, le stress provoquerait une augmentation des besoins des tissus en glucose, et il est clair qu'il n'y a pas à envisager une action sélective de ces besoins sur tel ou tel système glandulaire en particulier, mais une mise en branle de tout le système régulateur du métabolisme des glucides, tant des glandes ou enzymes utilisateurs, que ceux néo-formateurs du glucose.

Les diabètes à 11-C.S. normaux avaient des différences cliniques qui, classiquement, distinguent le diabète du jeune à celui du vieillard ; à savoir l'instabilité (désucrage complet difficile, fréquence d'accidents hypoglycémiques, amaigrissement et asthénie plus considérables que dans le diabète sénile).

Enfin, l'auteur a constaté une fréquence de gros foies chez les diabétiques à 11-C.S. élevés, contre aucun cas chez les autres. Il pourrait y avoir un rapport entre le gros foie des diabétiques et l'augmentation des dépôts glycogénés du foie observée en expérimentation par injection de 11-C.S.

Rivoire et Paszkowski, en 1952, ont étudié quatre cas de diabète, et contrairement à ce qu'ils attendaient de leurs résultats, ils ont toujours enregistré un abaissement des corticoïdes.

Ces différents résultats, parfois contradictoires à première vue, peuvent s'expliquer par le fait que les différents auteurs n'ont pas employé la même méthode de dosage ; là encore, il ne faut que déplorer l'absence d'une méthode spécifique aux minéralo d'une part, aux gluco-corticoïdes d'autre part.

RÉSULTATS

Résultats : 11 malades présentant des glucosuries gravidiques ont été examinées. 31 dosages ont été effectués, la majeure partie en double (tableau XVI).

Ces 11 gestantes se répartissent de la manière suivante :

— 5 glucosuries.
— 1 lactosurie.
— 4 diabètes reconnus.
— 1 diabète insipide.

— Les 5 glucosuries ont eu des éliminations de corticoïdes normales ou légèrement inférieures aux taux normaux :

au 4e mois, moyenne..... 2,10 mg
au 5e mois, moyenne..... 1,45 mg
au 7e mois, moyenne..... 3,25 mg
au 8e mois, moyenne..... 3,42 mg
au 9e mois, moyenne..... 3,16 mg
dans le *post-partum*..... 3,55 mg

On remarque cependant que le cas de glucosurie persistante dans le *post-partum* manifeste une élimination de corticoïdes élevée.

— Dans le seul cas de lactosurie examiné à 6 mois, le taux est nettement inférieur à la normale : 1,30 mg.

— Les cas diabétiques peuvent se subdiviser suivant leurs taux de corticoïdes :

Le premier groupe de deux cas a eu constamment des chiffres augmentés :

5,20 mg à 4 mois de gestation ;
3,50 mg à 5 mois ;
4,40-3,85 mg à 6 mois.

Le 2e groupe a eu des chiffres très inférieurs à la normale, et ceci chez la même femme. Il s'agissait d'un diabète reconnu 4 ans avant la grossesse actuelle.

A terme, les chiffres ont varié entre 2,20 et 3 mg.

— Le cas formant le 3e groupe a eu des chiffres, à 3 mois de grossesse, plus ou moins interprétables : l'un 4 mg ; quinze jours plus tard, 1,60 mg.

En bref, dans ce chapitre des diabétiques, nous relevons comme chiffres moyens :

au 4e mois, moyenne..... 2,80 mg
au 5e mois, moyenne..... 5,20 mg
au 6e mois, moyenne..... 3,50 mg
au 7e mois, moyenne..... 3,61 mg
au 9e mois, moyenne..... 2,54 mg

— Dans le seul cas de diabète insipide étudié, le chiffre unique enregistré est très fort pour l'époque correspondante. Dans le *post-partum*, en effet, les corticoïdes ont atteint 4,60 mg. Nous livrons ces chiffres sans les interpréter. Néanmoins, ils peuvent justifier une thérapeutique étio-pathogénique soulignée par nombre d'auteurs : injections ou implants d'hormones sexuelles. Quant à la radiothérapie hypophysaire ou surrénale préconisée par certains, elle ne semble pas de mise chez la femme enceinte, cette continuelle instable.

Les chances thérapeutiques seront d'autant plus grandes que le rapport entre les doses d'insuline employées pour l'équilibration et le taux des corticoïdes sera plus petit ; car c'est dans ce cas qu'on peut espérer une fonction pancréatique peu touchée et récupérable.

A un certain degré, l'hyperfonctionnement surrénal est normal, c'est le cas dans la grossesse ; il traduit la défense de l'organisme devant le stress. Aussi, quoique dans les cas qui conduisent au diabète, cet hyperfonctionnement apparaît comme pathologique, il pourrait être dangereux d'appliquer un traitement trop brutal, visant à tarir cette source diabétogène, au risque d'aggraver l'état de désaptation de l'organisme. Un article de Fontaine-Stoll et Franck, paru dans les Annales d'Endocrinologie, mérite une place spéciale, car il montre bien l'influence paradoxale de la D.O.C. sur les diabètes insulino-résistants. La D.O.C. n'est-elle pas réputée n'avoir aucune action sur la glycorégulation, et les hormones glycido-protidiques ne sont-elles pas hyperglycémiantes ? L'expérimentation a montré que l'administration d'hormone corticale inhibe la formation d'A.C.T.H. Ceci est vrai aussi bien pour les stéroïdes minéraux que pour les glucido-protidiques. A la suite d'un bon nombre d'expériences, il en a été conclu que la D.O.C. bloque l'hormone adréno-corticotrope, d'où ralentissement du catabolisme protidique et, par conséquent, de la glucogénèse.

En somme, tout se passe comme si la D.O.C. inhibait l'action de tout le lobe ant. de l'hypophyse. Il en résulterait une diminution de l'activité des stéroïdes cortico-surrénaliens glucido-protidiques et des hormones hypophysaires directement ou indirectement diabétogènes.

Dans les deux observations présentées par ces auteurs, l'insuline seule, ou la D.O.C. seule avait une action antidiabétique insuffisante. L'association insulino-D.O.C. permit, au contraire, d'équilibrer les deux diabètes, ce qui se traduisait par une diminution très sensible des doses journalières d'insuline.

Chez les gestantes, de tels essais pourraient être bénéfiques pour l'équilibre de diabètes particulièrement résistants.

P.R.L. DANS UN CAS D'OVARIECTOMIE BILATÉRALE PRATIQUÉE A DEUX MOIS DE GROSSESSE POUR CYSTO-ÉPITHÉLIOME

Mme REL..., 31 ans. Dernières règles : 20 octobre 1951. A deux mois de grossesse, cette gestante subit l'ablation de deux kystes végétants ovariens. La grossesse se poursuit normalement, sans aucune thérapeutique, jusqu'à l'accouchement survenu à 8 mois 1/2.

Le dosage des hormones sexuelles s'est révélé normal pour les gonadotropes ; profondément normal en ce qui concerne les G. B. S. et P. G., dont l'élimination resta très faible jusqu'à 5 mois 1/2, pour s'élever à des taux infra-normaux à l'approche du terme. La cytologie vaginale suivit la même courbe, c'est-à-dire de type non gravidique jusqu'à six mois ; par la suite, les frottis vaginaux prirent le type habituel de la grossesse.

L'élimination des P.R.L. a été à peu près normale, plutôt faible en général. Elle a présenté la courbe habituelle, avec légère élévation dans le dernier trimestre.

Cette observation, qui soulève de nombreux problèmes dans le domaine des hormones sexuelles de grossesse, leur origine, leur signification, leur rôle, est banale en ce qui concerne les P.R.L.

Voici le tableau récapitulatif des différents résultats :

Mme REL.	Dates des dosages	P. R. L.	G. B. S.	P. G.
	3-1-52		30	
	5-1-52		23	0,80
	6-1-52		17	5
	7-1-52		21	4,8
	9-1-52		15	0,4
	11-1-52		5	2,3
	14-1-52		16	
N° 263 ...	16-1-52	1,70	26	0.
N° 265 ...	19-1-52	1,60	24	2,8
N° 266 ...	21-1-52	3,90	39	1,8

N° 274 ...	23-1-52	1,90	28	0,6
N° 277 ...	25-1-52	1,70	16	2,8
N° 282 ...	28-1-52	1,30	14	3,2
N° 283 ...	30-1-52	1,40	34	0.
N° 284 ...	2-2-52	1,80	21	0.
N° 285 ...	4-2-52	3,20	27	0.
N° 295 ...	6-2-52	1,	27	
N° 296 ...	8-2-52	1,80	18	0.
N° 305 ...	11-2-52	2.	50	5,50
N° 306 ...	13-2-52	1,60	38	5.
N° 315 ...	15-2-52	1,90	23	5,5
N° 324 ...	18-2-52	1,60	36	0.
N° 325 ...	20-2-52	1,80	26	3.
N° 329 ...	22-2-52	1,50	24	1,3
N° 330 ...	25-2-52	1,80	28	
N° 361 ...	29-3-52	3.	50	4.
N° 398 ...	25-4-52	2,30	38	12.
N° 461 ...	23-5-52	3,15		
N° 488 ...	11-6-52	3,10	72	40.
N° 512 ...	23-6-52	4,80	112	52.
N° 534 ...	7-7-52	3,90	112	36.

Si nous considérons attentivement ce tableau, nous constatons plusieurs faits. D'abord le parallélisme des valeurs des P.R.L., G.B.S. et P.G.

Jusqu'au 5e mois de grossesse, tous les chiffres obtenus sont inférieurs à la normale, et cela dans tous les compartiments. Puis s'installe une période rassurante, où toutes les valeurs augmentent notablement. Durant le dernier mois, les G.B.S. sont toujours à 112 mg, mais déjà on note une sensible descente des P.R.L. d'une part, du P.G. d'autre part. Il est regrettable de ne pas avoir de chiffres plus près du terme.

L'accouchement s'est fait le 27 juillet 1952.

Cette observation pose un délicat problème : en l'absence des ovaires, la grossesse a bien évolué jusqu'à terme, et ceci avec des

chiffres hormonaux normaux. Quelle est donc la source de ces hormones ?

Bien des auteurs accordent un large crédit au placenta ; l'Ecole bordelaise lutte encore contre ce rôle de « bonne à tout faire » du placenta. Il est possible, et cette observation est un argument favorable : mais jusqu'à plus ample informé, ce problème demeure sans solution. La culture du placenta, que cherche à réaliser le Laboratoire d'Hormonologie de la Chaire obstétricale, apportera peut-être la clef du problème.

CHAPITRE V

CORTICOIDES EN GYNÉCOLOGIE ET ENDOCRINOLOGIE

Au cours des deux années que nous avons passées à pratiquer des dosages de corticoïdes, nous avons été amené à rechercher les taux de ces substances dans bon nombre d'affections plus ou moins étiquetées. Ce sont ces résultats que nous voulons maintenant coucher sur le papier, sans chercher à interpréter. Nous espérons que ceux-ci pourront servir à certains dans chacune des études particulières qu'elles exigent.

I. — *Manifestations épileptiformes*

Six malades ont été examinées dans différents services. Voici les résultats obtenus et le résumé de leurs observations :

Obs. 1. — M^me^ ARR... : Epilepsie cataméniale. Hypertrychose. Au 21^e^ jour des règles : P.R.L. = 2,30 mg.

Obs. 2. — M^me^ DAR... : Epilepsie Bravais-Jacksonnienne d'origine infectieuse (fièvre typhoïde) et déclenchée par les règles : P.R.L. = 1 mg ; G.B.S. = 10 mg ; 17-C.S. = 7 mg.

Obs. 3. — M^lle^ LAS... : Apparition de quelques absences à 10 ans. A 13 ans, apparition des règles, augmentation des absences et apparition de crises comitiales. Bien réglée. Dans le *premenstruum*, acnée, augmentation du poids, crise comitiale. Les absences disparaissent presque dans la première partie du cycle et ensuite augmentent progressivement jusqu'à la menstruation. Jamais de crise en dehors des règles.

En 1950, très mal réglée. Thérapeutiques hormonales des plus variées. Caractère cyclique des absences. Les crises comitiales sont en étroit rapport avec les règles.

En 1951, aménorrhée depuis le 1er septembre. Synergon chaque mois ; on obtient une minime hémorragie chaque fois, qui n'est pas accompagnée de crise.

Le 14 janvier 1952 : P.R.L. = 2,70 mg ; G.B.S. = 40 mg ; 17-C.S., 11 mg.

Le 22 janvier 1952 : P.R.L. = 1 mg.

Obs. 3. — Mme REN... : Epilepsie cataméniale. Le 10e jour du cycle : P.R.L. = 1,75 mg. Le 27e jour du cycle : P.R.L. = 1,05 mg.

Obs. 5. — Mme VAC... : Epilepsie cataméniale. Au 14e jour du cycle : les P.R.L. égalent 2,10 mg.

Obs. 6. — Mme MES... : Epilepsie cataméniale plus ou moins prononcée. Cette femme a été suivie durant 5 cycles. Les chiffres obtenus ont été constamment supérieurs à la normale, mais ne présentent pas de variations cycliques.

1er cycle. — P.R.L. : 3,20 trois jours après une crise, 1,35, 1,20, 1,40, 1,10, 0,90 mg. G.B.S. : 70, 12, 74, 83, 74 mg.

2e cycle. — P.R.L. : 0,90 deux jours après les règles accompagnées d'équivalents. 1,40, 1,60, équivalents et règles dix jours plus tard. G.B.S. : 75, 95, 10, 3 mg.

3e cycle. — P.R.L. : 1,50, 1, 1,20, 1,30, 1,20, 1,50 mg. Les règles sont présentes, mais sans crise.

4e cycle. — P.R.L. : 2,30, 1, 1,60, 0,90, 3 mg. Règles sans crise.

Des frottis vaginaux ont été pratiqués à chacune des dates des dosages. Peu de résultats satisfaisants pour aboutir à une étiologie quelconque.

Que faut-il penser de ce problème « épilepsie et vie génitale de la femme » ? Bien des auteurs se sont penchés sur cette question. Une thèse bordelaise, sous la direction du professeur Rivière, a essayé, il y a quelques années, de mettre en valeur

la pathogénie diencéphalique commune de l'épilepsie et de l'éclampsie.

Laffont et ses collaborateurs, d'autre part, ont essayé de mettre en évidence le mécanisme d'action de ces accidents. Pour eux, les déséquilibres folliculiniques, par excès ou par défaut, seraient épileptogènes chez le sujet au cerveau disposé à l'épilepsie.

Si la folliculine est bien à la fois un facteur de vaso-dilatation et un agent de perméabilité vasculaire, on peut admettre que l'excès cause l'œdème cérébral, tandis que la carence folliculinique provoque le spasme cérébral ; spasme et œdème étant alors les facteurs déclenchants de la crise d'épilepsie.

De plus, l'effet anti-comitial dont font également preuve en clinique la folliculine et les androgènes, paraît relever d'une pathologie complexe. Les notions classiques d'antagonisme hormonal et de spécificité d'action d'une hormone ne peuvent expliquer que les seuls cas où l'apport thérapeutique corrige le déséquilibre folliculinique. Dans tous les autres cas, il faut invoquer soit une inversion de l'effet hormonal en fonction de la dose, soit un effet exercé par l'hormone sur le complexe diencéphalo-hypophysaire (Laffont).

Un autre ordre de faits semble apporter une contribution lumineuse sur ce problème. Mac Quarrie-Anderson et Ziegler ont bien montré, chez l'animal, les effets anticonvulsifs de la D.O.C.A. Cette étude a été reprise par Robert et Gordon chez l'homme. L'étude clinique de 10 malades réfractaires montre les résultats suivants : 6 petits mals ont été améliorés, un grand mal amélioré, aucun résultat bénéfique chez les Bravais-Jacksonniens. Dans 7 malades sur 10, il y eut une diminution définitive du nombre des attaques, par le traitement de D.O.C.A., à raison de 4 à 15 mg par jour.

2. — *Hypertension artérielle*

Voici quelques observations d'hypertension artérielle dont l'étiquette est différente suivant les cas, et non posée chez certaines :

Obs. 1. — M^me^ X..., 24 ans, sans antécédents pathologiques particuliers. Depuis une grossesse en 1945, menstruations toujours retardées et surtout obésité considérable (98 kg pour 1 m. 54), légère hypertension artérielle, érythrémie. P.R.L. : 1,20 mg.

Obs. 2. — M^me^ DUB..., 49 ans. Poussée hypertensive à 22. P.R.L. : 1,50 mg.

Obs. 3. — M^me^ GOU... Hypertension à 29-18. P.R.L. : 1,10 mg.

Obs. 4. — M^me^ HEL... Hypertension de la ménopause. P.R.L.: 2,20 mg.

Obs. 5. — M^me^ KRA... Hypertension artérielle modérée décelée il y a 7 ans et semblant peu évolutive, chez une femme de 41 ans. Hyperfolliculinie vérifiée par les frottis vaginaux. P.R.L.: 2,30 mg.

Obs. 6. — M^me^ SEN..., malade cachectique avec des signes de néphrite hypertensive (17-12) sans lésion du fond d'œil, mais responsable d'une hémorragie méningée et d'un hématome intracérébral (contrôlé chirurgicalement). Le tout survenant après 3 ans de troubles divers : primo-infection, diarrhée profuse, dilatation de bronches. On a d'abord porté le diagnostic d'abcès du cerveau, puis de néphro-angio-sclérose. Actuellement, on s'oriente vers une cachexie hypophysaire par endothélite infectieuse. P.R.L. : 2,80 mg.

Obs. 7. — M^me^ SER... Troubles circulatoires post-ménopausiques. Bouffées hypertensives.

Le 7-4-52..... P.R.L. = 26 mg
Le 29-4-52..... P.R.L. = 19,40 mg
Le 12-5-52..... P.R.L. = 6.50 mg
Le 24-5-52..... P.R.L. = 3,10 mg
Le 19-7-52..... P.R.L. = 9 mg

Cette femme a été traitée par implantation d'amnios.

Obs. 8. — M^me^ TER..., 40 ans. Hypertension après hystérectomie. P.R.L = 2,80 mg.

Ce petit nombre d'observations ne permet pas d'amples conclusions ; cependant, il est un fait à noter : les corticoïdes sont constamment augmentés, et cela de façon très nette dans certains cas.

Une étude très approfondie faite par BALLAN sur 54 sujets hypertendus, a permis à cet auteur de tirer les conclusions suivantes :

Beaucoup de sujets présentent des éliminations de corticoïdes élevées (2 à 3 fois la valeur normale). Ceci pour les hypertensions dites essentielles.

Par contre, à tous les cas d'hypertension s'accompagnant de lésions rénales, mêmes légères en apparence, correspondent des taux normaux d'hormones cortico-surrénales. L'auteur pense à la possibilité d'un barrage rénal qui s'oppose à l'élimination des corticostéroïdes dès que le parenchyme rénal est lésé.

Faisant rentrer l'hypertension, à la suite de SELYE, dans le cadre des maladies de l'adaptation, BALLAN pense que la notion d'hypertension « essentielle » perd de sa valeur, si l'on admet que, dans plus des deux tiers des cas, cette affection « solitaire » est en réalité accompagnée d'une activité exagérée du cortex surrénal.

3. — *Obésités et corticoïdes*

Il semble qu'à la lumière des notions récentes sur la physiopathologie endocrinienne, on doit reviser les conceptions classiques de l'obésité.

Comme le dit AUDIT dans un article récent paru dans le *Concours Médical* du mois d'août 1952, on ne doit plus séparer les obésités par augmentation des recettes (alimentation excessive) des obésités par diminution des dépenses (sédentarité, troubles métaboliques). On a voulu, pendant longtemps, assimiler l'obésité à une insuffisance glandulaire. En réalité, l'obésité paraît avoir tout le visage d'un syndrome hyperhormonal.

Quels facteurs hormonaux trouvons-nous habituellement (non pas toujours) dans l'obésité ?

Beclère et Simonnet ont montré une augmentation des gonadotrophines. Dans la plupart des cas, il y aurait simultanément une hypersecrétion œstrogénique, sauf après la ménopause (Audit).

Le même auteur a constaté un déficit des anti-œstrogènes (testoïdes, lutéoïdes), et ceci constaté par les dosages des G.B.S., du prégnandiol, des 17-C.S. et l'aspect des frottis vaginaux.

Enfin, le groupe des gluco-corticoïdes, et plus particulièrement le composé A de Kendall jouent un rôle important dans l'adiposité.

Rivoire a déjà constaté des taux élevés de corticoïdes totaux chez les obèses. D'autre part, nous savons que l'effort et la fatigue augmentent l'élimination des 11-oxystéroïdes. De là à penser que le repos ait une action favorable dans les cures d'amaigrissement, en entraînant une chute du taux des stéroïdes surrénaux essentiellement engraissants.

Voici plusieurs observations :

Obs. 1. — M^me^ X..., femme de 24 ans. Obésité survenue après une grossesse. P.R.L. = 1,20 mg.

Obs. 2. — M^me^ BEN..., 31 ans. Syndrome de pseudo-grossesse. Enorme engraissement. Ologoménorrhée, vergetues. P.R.L. = 1,60, puis 1,90 mg.

Obs. 3. — M^me^ CLE..., 55 ans. Obésité croissante. Apparition de petits signes myxœdémateux. P.R.L. = 3,90 mg.

Obs. 4. — M^me^ DOC... Obésité. P.R.L. = 1,70 mg.

Obs. 5. — M^me^ DUB..., 49 ans. Obèse. P.R.L. = 1,50 mg.

Obs. 6. — M^me^ HAT..., tumeur hypophysaire diagnostiquée en 1950. Persistance de l'obésité malgré le traitement. P.R.L. : 4,20 mg.

Obs. 7. — M^me^ OUS... Obésité survenue après annexectomie. P.R.L. = 2,10 mg.

Obs. 8. — M^me^ ROU... Obésité. P.R.L. = 2,30 mg.

Obs. 9 — M^me^ ROY... Obésité importante survenue dans les mois qui ont suivi une grossesse normale. P.R.L. = 1,60 mg.

Obs. 10. — M^lle^ SOU..., 16 ans. Obésité. Petits signes d'ordre diencéphaliques. P.R.L. = 1,10 mg.

Obs. 11. — M^me^ BOU..., 35 ans. Obésité à la suite d'une 2^e^ grossesse. P.R.L. = 3 mg.

Soit une moyenne arithmétique égale à 2,10 mg sur ces dix résultats divers.

Ces quelques chiffres permettent-ils de conclure avec AUDIT que « en dehors des causes familiales ou génétiques capables de réunir tous les facteurs humoraux nécessaires à la constitution d'une obésité héréditaire, l'obésité acquise peut être assimilée à une maladie par mauvaise adaptation, résultat d'un stress, dû lui-même à diverses agressions susceptibles de perturber le métabolisme (intoxications, infections, grossesses, thérapeutiques diverses, émotions, surmenage, chocs physiques ou moraux).

« Cette hypothèse tendant à faire intervenir un facteur hyperpituito-surrénalien dans l'obésité, n'exclut pas la participation du système nerveux dans la genèse de ces phénomènes, mais permet de penser qu'une médication freinatrice neuro-endocrinienne peut être à la base d'une thérapeutique étiologique de l'engraissement ».

Il faut souligner une étude intéressante de HERSCHBERG et CREFF sur les obésités du *post-partum*. Sur 54 cas analysés, ils ont constaté que 90 % des malades avaient une infection génitale, que 70 % d'entre elles montraient des images anormales de la selle turcique, et qu'enfin 62 % présentaient une insuffisance menstruelle. Les auteurs supposent que l'infection génitale peut créer, par voie reflexe, des troubles hypo-thalamo-hypophysaires chez des malades présentant une fragilité constitutionnelle ou acquise de cette région neuro-hormonale.

Le traitement anti-infectieux local, ainsi que la physiothérapie de la région hypophysaire, devraient donc toujours être associés à la diététique habituelle des obésités.

4. — *Asthénies et corticoïdes*

Obs. 1. — M^me^ BAU..., aménorrhée depuis février 1951. Amaigrissement considérable. P.R.L. = 1,50 mg.

Obs. 2. — M^me^ DAN... Asthénie chez une femme en voie de ménopause. P.R.L. = 1,70 mg.

Obs. 3. — M. MIT..., 33 ans. Septicémie à colibacilles il y a 6 mois. Orchite et atrophie testiculaire. Depuis, asthénie, anorexie. P.R.L. = 0.

Obs. 4. — M. RIN... Asthénie survenant par crises paroxystiques. P.R.L. = 1,35 mg.

Obs. 5. — M^me^ SAN... Ovarite scléro-kystique. Douleurs, asténie. Syndrome d'instabilité. Eréthisme cardiaque. P. R. L. = 0,50 mg.

Obs. 6. — M^me^ WEN... Asthénie cryptogénétique chez une femme de 27 ans sans antécédents particuliers. P.R.L. = 1,70 mg.

5. — *Virilisme féminin - Syndromes hypophysaires et Corticoïdes*

1. — M^me^ CAL..., 26 ans. Virimisme. P.R.L. = 0,75 mg.

2. — M^me^ BON... Syndrome d'hypertrychose et aménorrhée.
   Le 15-7-52..... P.R.L. = 3,50 mg
   Le 23-7-52..... P.R.L. = 2,50 mg

3. — M^me^ JAC... Syndrome de virilisme.
   Le 17-12-51..... P.R.L. = 2,10 mg
   Le 24-12-51..... P.R.L. = 2,35 mg
   Le 2- 1-52..... P.R.L. = 3,40 mg
   Le 12- 2-52..... P.R.L. = 2,10 mg
   Le 18- 2-52..... P.R.L. = 3,10 mg

4. — M^me^ LAR... Hypertrychose. Fibrome. P.R.L. = 3,60 mg.

5. — M^me^ LER... Pseudo-hermaphrodisme ? 17-C.S. : 42 mg. Œstrogènes : 800 unités. P.R.L. = 3,70 mg.

6. — M^lle MAR... Maladie du Cushing traitée depuis quelques années.

Le 11-4-51..... P.R.L. = 3 mg
Le 23-4-51..... P.R.L. = 7,40 mg
Le 4-5-51..... P.R.L. = 1,20 mg
Le 6-5-51..... P.R.L. = 1,25 mg
Le 9-5-51..... P.R.L. — 1,40 mg

7. — M^me PAL... Diabète insipide, hyperthyroïdie, hyperpigmentation, aménorrhée.

Le 6-4-51, P.R.L. = 7,85 mg (D.O.C.A.), G.B.S. : 49 mg
Le 16-4-51, P.R.L. = 5,25 mg (D.O.C.A.).
Le 20-4-51, P.R.L. = 3,30 mg (D.O.C.A.).

8. — M^me ROU... Adénome hypophysaire chromophobe opéré en 1949. Absence de règles depuis 1942. P.R.L. = 1,60 mg.

9. — M. BER... Syndrome hypogénital. Ennuchisme. Troubles du métabolisme calcique. P.R.L. = 2 mg.

10. — M^lle MIC..., 19 ans. Infantilisme. Aménorrhée. P.R.L. = 1,20 mg.

CONSIDÉRATIONS

— Dans l'hirsutisme féminin, il y a classiquement, soit une augmentation des hormones correspondant à la fraction androgène des surrénales ; soit une augmentation des androgènes gonadiques correspondant aux catabolites de la testostérone.

Ayant écarté systématiquement le virilisme des tumeurs de la surrénale et des ovaires, AUDIT a étudié 18 cas d'hypertrychose féminine banale.

Il les classe en quatre catégories, d'après les variations du rapport androgènes-œstrogènes, qui est toujours élevé ou normal :

1°) Virilisme pilaire total par hyperandrogénie absolue ;

2°) Virilisme atténué par hyperandrogénie relative ;

3°) Hirsutisme hérédo-constitutionnel avec androgénie normale ;

4°) Virilisme atténué avec hypoandrogénie.

Bien entendu, ce problème est intéressant sous la lumière des 17-C.S. ; néanmoins, les corticoïdes peuvent donner une certaine appréciation de l'état des surrénales dans de telles affections. C'est ainsi qu'AUDIT a enregistré, dans trois cas, des corticoïdes réducteurs supérieurs à la normale : 2,50-1,10-2,70 mg.

— La complexité extrême des mécanismes hormonaux, les interréactions glandulaires multiples observées en physio-pathologie expliquent le doute qui surgit sur l'origine hypophysaire du syndrome dès les premières observations de CUSHING. Nous ne citerons que les travaux de KROOKE (1756), APERT (en 1910). GALLAIS (en 1911). PENDE, en 1915, décrit « l'adiposité hypercorticale ». En 1932, MARANON, et en 1935 BAUER, citent une obésité surrénale, absolument comparable à celle de CUSHING. Des vérifications nécropsiques permirent de discuter le rôle primordial de l'adénome basophile. Celui-ci est loin d'être spécifique du syndrome de CUSHING ; par ailleurs, il existe des adénomes basophiles sans aucune traduction clinique.

Comme le disent justement BAUDOIN et ses collaborateurs, il est difficile, en révisant la bibliographie, de déterminer la proportion exacte des lésions hypophysaires et des lésions surrénales. Cependant, ces dernières semblent supérieures au nombre de lésions hypophysaires observées.

Le cas observé par BAUDOIN et les diverses recherches biologiques plaident en faveur d'un hyperfonctionnement des glandes surrénales.

6. — *Autres manifestations endocrinologiques en rapport avec les corticoïdes*

Obs. 1. — M^me^ Y..., 58 ans, ménopausée depuis 1943. Rhumatisme de la ménopause. P.R.L. = 2,80 mg.

Obs. 2. — M^me^ ANB... Acropolyarthrite. Troubles circulatoires type érythromélalgiques. P.R.L. = 6 mg.

Obs. 3. — M^me^ DEC... Arthrose du genou. P. R. L. = 3,60 mg.

Obs. 4. — M^me^ DUB..., 74 ans, polyarthrite déformante. Paget. P.R.L. = 4,80 mg.

Dans ces quatre cas, les chiffres de P.R.L. sont nettement augmentés. 23 cas étudiés par Devis et Lemmens eurent des chiffres supérieurs à la normale dans 61 % des cas, des chiffres normaux dans 8 cas. Pour ces auteurs, le problème des rhumatismes articulaires dépasse le cadre des corticoïdes, et la solution pourrait résider notamment dans un déséquilibre entre stéroïdes antagonistes ou synergiques, en particulier l'équilibre cortex surrénal-gonades et l'équilibre d'Albright entre hormones S et hormones N.

DISCUSSION

Il paraît nécessaire de rappeler, au début de ce chapitre de discussion, l'hypothèse de travail dont nous étions partis. Frappés par les ressemblances entre certaines manifestations habituelles aux grossesses normales, aux dysgravidies, et les troubles obtenus expérimentalement par SELYE, ses collaborateurs et ses élèves, nous avions été conduits à supposer que la grossesse représentait une agression au sens de ces auteurs, et qu'elle était capable de susciter, dans certains organismes, des maladies de l'adaptation. C'est maintenant le moment de voir si l'hypothèse dont nous étions partis s'est trouvée vérifiée ou non.

Il ne sera pas fait ici une étude exhaustive des milliers de travaux qu'ont suscités les premières expériences à la suite desquelles SELYE avait énoncé sa fameuse hypothèse d'un syndrome général et non spécifique de l'adaptation. Nous considérons le lecteur comme parfaitement averti ou bien nous le renvoyons à la lecture de l'ouvrage fondamental de SELYE : *Stress*. Cependant, nous essaierons, en quelques phrases, d'en dégager l'esprit et de présenter le G.A.S. tel que nous l'avons compris. Nous insisterons d'abord sur l'idée que l'hypothèse du G.A.S. n'est pas née de rêveries, mais d'expériences. Ce n'est pas une hypothèse énoncée par un de ces chercheurs de bureau, grands lecteurs de revues et d'ouvrages scientifiques, mais par un histophysiologiste travaillant lui-même et désireux de rassembler logiquement des faits épars rigoureusements observés et contrôlés.

Nous insistons sur ce point, car les idées de SELYE, connues en Europe surtout depuis la fin de la guerre, ont été présentées sous une forme synthétique, qui a donné à penser qu'il s'agissait d'une de ces innombrables hypothèses *a priori* que l'on se forge pour soi-même en se proposant de les vérifier par l'expérimen-

tation, et qui n'ont d'intérêt que pour celui qui les formule. Cette forme synthétique, parue dans les Annales d'Endocrinologie de 1946, a suscité de la part des Européens de l'intérêt, mais aussi un certain scepticisme qui peut paraître, sous un certain angle, comme justifié. Mais ceux qui ont eu la chance d'entendre M. SELYE lui-même exposer, non plus des idées, mais les expériences réalisées (d'ailleurs en vue de vérifier des hypothèses totalement étrangères au G.A.S.), savent comment peu à peu depuis 1936, dans l'esprit de l'auteur, s'est construite cette admirable théorie générale des maladies de l'adaptation.

Pour nous, le G.A.S., tel que SELYE lui-même l'exposait chez le docteur ALBEAUX-FERNET en 1950, n'apparaît pas comme une vaine construction *a priori*, mais comme le résultat solide d'expériences parfaitement menées et rigoureuses. Les critiques ne doivent donc pas porter sur la construction intellectuelle qui a forcément suscité une grande méfiance, mais conduire à des travaux nouveaux ayant pour but de reprendre les expériences de base.

*

* *

Lorsqu'un organisme complexe comme celui des animaux supérieurs se trouve soumis à une agression quelconque, qu'elle soit d'origine mécanique, infectieuse, chimique, psychique ou autre, outre des réactions particulières à chaque agent d'agression, il apparaît, d'après SELYE, un certain nombre de réactions en chaîne, qui ont pour but de rétablir d'abord, et de maintenir ensuite cet organisme en équilibre. Par exemple, que des rats soient soumis à un froid prolongé, à un travail musculaire prolongé, à une maladie infectieuse, à des émotions violentes (détonations), à l'action d'agents physiques (R.X., U.V...), dans tous ces cas, outre des réactions particulières localisées propres à chaque mode d'agression, il apparaît des modifications humorales qui sont toujours les mêmes. Il faut dire tout de suite que ces réactions en chaîne ne sont pas entièrement connues ; quelques maillons en ont été bien étudiés, tels que le rôle de l'axe

hormonal hypophyso-surrénalien, telles que les modifications du rein, des articulations, du système cardio-vasculaire dans les cas d'injections de minéralo ou de glyco-corticoïdes ; mais bien d'autres maillons de la chaîne sont mal connus ou encore tout à fait inconnus.

Ce que nous savons, c'est que quelque soit la voie par laquelle l'agression périphérique atteint les centres régulateurs neuro-hormonaux situés à la base du cerveau, toutes ces agressions suscitent entre autres une réponse de l'hypophyse antérieure, et notamment une secrétion d'A.C.T.H. qui entraîne une réponse cortico-surrénalienne. Les stéroïdes corticaux déversés dans le sang agissent alors sur une foule de récepteurs ou certains tissus particuliers, conjonctifs par exemple. Le rein, le système lymphatique, sont parmi les organes qui manifestent le plus nettement l'action des cortico-stéroïdes.

Un autre point est assez bien connu. C'est le rôle des agents conditionnants. Selye et ses élèves ont beaucoup étudié le rôle du sodium ; cet ion apparaît comme nécessaire à l'action périphérique de certains cortico-stéroïdes. Les néphrites expérimentales, les réactions articulaires, la péri-artérite noueuse, n'ont pu être obtenues, par des minéralo-corticoïdes, qu'en présence d'un régime riche en sodium. Il faut des doses beaucoup plus considérables pour obtenir les mêmes effets en l'absence de sodium. Beaucoup d'autres points ont été de même étudiés, comme le comportement endocrinien du rein, la secrétion des substances hypertensives d'origine rénale (cf. : le rein endocrine). Les facteurs héréditaires, le rôle des protéines, le rôle très général du rein comme agent d'épuration, ont fait aussi l'objet de travaux particulièrement intéressants.

En résumé, de la chaîne dont nous parlions tout à l'heure n'est connu qu'un petit nombre de maillons, les autres ne sont que soupçonnés.

Le syndrome général de l'adaptation apparaît donc comme l'ensemble des réactions stéréotypées, connues ou inconnues, qui

surviennent à la suite d'une agression quelconque. Il convient immédiatement de souligner une notion généralement mal comprise : que ces réactions n'ont aucun caractère pathologique en elles-mêmes. Elles constituent seulement des moyens de défense : la secrétion d'A.C.T.H., de corticoïdes, ne représente pas une maladie. Considère-t-on comme morbide le fait qu'un organisme fabrique des anticorps après une vaccination ? La secrétion des cortico-stéroïdes, minéralo ou glyco, n'a pas plus de caractère morbide que celle de la folliculine par l'ovaire.

On a cité plus haut l'expérience de VEENING et BROWNE, qui a montré, chez des soldats soumis à une marche forcée, une élimination de corticoïdes augmentée, conséquence de la réponse de leur organisme à cette agression que constituait un tel effort physique. Cet hyperfonctionnement surrénalien ne peut être considéré comme un fait morbide, mais comme un des maillons de la chaîne de moyens dont dispose l'organisme pour maintenir l'homéostasie, c'est-à-dire la santé.

Lorsqu'un individu héberge dans son organisme des bacilles tuberculeux par exemple, fabrique des anticorps et les libère sous l'influence des corticoïdes en vue de lutter contre l'infection tuberculeuse, on ne peut considérer ce fait comme pathologique, mais bien au contraire comme un des moyens de défense de la santé.

Le rôle des glyco-corticoïdes dans le métabolisme des sucres peut-il apparaître comme pathologique en lui-même ?

Ne connaît-on pas, par contre, l'extrême fragilité des Addisonniens, chez lesquels un des organes indispensables à l'élaboration du G.A.S. vient à être déficient ?

Les réactions d'adaptation ne tendent donc qu'au maintien de l'équilibre de l'homéostasie et, partant, sont une des conditions de la santé.

La santé n'est pas l'absence d'agression, mais l'heureuse adaptation de l'organisme à ces agressions.

*
* *

Avec la notion de maladie d'adaptation, c'est tout un chapitre nouveau et totalement différent du précédent qui vient a s'ouvrir. Si le G.A.S. apparaît comme fondé, s'il est vrai que toute agression importante, prolongée, suscite des réactions aussi profondes, ne peut-on concevoir qu'un défaut dans le système de l'adaptation ne soit responsable de maladies ? Si la chaîne vient à se tendre et qu'un maillon craque ou se déforme, l'homéostasie sera-t-elle assurée ?

Supposons qu'un physiologiste ait bien avancé l'étude du fonctionnement normal d'un organe, ne pourrait-il être amené à concevoir *a priori* des troubles, des maladies de cet organe ?

Des maladies de l'adaptation ne se manifestent donc qu'à l'occasion d'une agression, et l'on est amené à penser que des agressions très différentes puissent conduire à la même maladie d'adaptation.

A-t-on pu mettre en évidence une cause unique, toujours la même, aux poussées rhumatismales, ou au contraire, n'a-t-on pas mis l'accent tour à tour sur des causes déclenchantes très diverses: le froid, la fatigue, l'alimentation, les infections, etc... ?

N'existe-t-il pas des causes très diverses, très différentes, capables de déséquilibrer un diabétique ?

*
* *

Nous voudrions, par un exemple concret, illustrer ces deux notions très différentes. Lorsqu'un mécanicien a remonté un moteur, l'a mis en marche, pour tâter le bon fonctionnement de tous les organes, son premier geste est de soumettre ce moteur à une épreuve, une agression. Il lui imprime des accélérations violentes et surveille avec soin, dans ces conditions particulières, les réactions de la machine. Cet effort nouveau n'a rien d'anormal, l'augmentation du débit des pompes, le jeu de l'avance automatique à l'allumage ne sont que des réactions d'adaptation. Si aucun incident ne survient, le mécanicien se déclare satisfait.

Il a provoqué un G.A.S., tout a tenu, la machine est bonne. Mais si au contraire, à l'occasion de cette épreuve, le moteur vient à présenter une déficience grave : surchauffe, rupture du vilebrequin..., ce moteur aura présenté une maladie de l'adaptation, car le radiateur était insuffisant d'origine (facteur héréditaire) ou bouché du fait d'un long usage (lésion antérieure acquise) ou le vilebrequin présentait une paille dès l'usinage (facteur héréditaire) ou bien encore avait du jeu du fait d'un long usage (lésion antérieure chronique).

On peut ainsi, à partir de cet exemple, concevoir toutes sortes de notions applicables au concept du G.A.S. et des maladies d'adaptation. De tels accidents pourraient survenir dans le cas où l'accélération est maintenue longtemps à un régime excessif ; dans ce cas, c'est l'intensité même de l'agression et sa prolongation qui amènent les organes à la phase d'épuisement. Enfin, deux moteurs de la même marque, de la même série, soumis au même effort, ne se comporteront pas forcément de la même façon ; l'un pourra céder bien avant l'autre pour toutes sortes de raisons, héréditaires ou acquises, et du fait d'agents conditionnants, dont quelques-uns peuvent être conçus d'emblée, mais dont beaucoup peuvent échapper à un premier examen.

Ayant ainsi rappelé les éléments qui nous paraissent essentiels pour la compréhension du G.A.S. et des maladies d'adaptation, nous voudrions maintenant, dans un deuxième temps, voir si l'hypothèse se vérifie : que la grossesse constitue une agression, suscitant un G.A.S., et exceptionnellement des maladies de l'adaptation.

*

* *

Lorsque nous avons voulu voir si la grossesse suscitait un G.A.S., nous nous sommes posé la question suivante : Parmi les manifestations essentielles de cet état décrites par SELYE, quelle est celle qui s'avère comme facile à mettre en évidence ?

Le rôle de l'axe hypophyso-surrénalien étant des mieux connu, nous avons pensé d'abord à doser l'A.C.T.H. sérique ou

urinaire pendant la grossesse. J. Rivière et J.-L. Jaubert ayant proposé, pour le titrage de la thyréotrope, les modifications très nettes de l'épithélium thyroïdien de la grenouille hypophysectomisée sous l'influence de l'hormone spécifique, nous avions pensé utiliser pareillement, comme test, la surrénale de la grenouille hypophysectomisée. Mais de nombreuses difficultés ont très vite surgi, et ce travail n'a pas été conduit assez loin. Nous nous sommes donc adressé à l'étude du fonctionnement cortico-surrénalien et avons choisi, pour ce faire, le dosage des corticoïdes urinaires durant la grossesse normale et la dysgravidie. L'hypersecrétion de ces corticoïdes est le témoin fidèle d'une hyperactivité hypophysaire et fait partie, d'une façon indiscutable, du G.A.S.

Pendant la grossesse, que deviennent donc les corticoïdes ? Les dosages que nous avons effectués nous ont amené à la conclusion que la grossesse suscite une excrétion très augmentée de ces corticoïdes, et cela du début, puisque nous avons même discuté le diagnostic de grossesse par le dosage des P.R.L. jusqu'à la fin de la grossesse, puisque c'est dans les premiers jours du *post-partum* que l'excrétion revient à la normale. Nous avons noté, en outre, une sorte de tonus surrénalien personnel, c'est-à-dire un étiage particulier à certaines gestantes qui, cependant, étaient des femmes enceintes normales, qui constituerait peut-être un des caractères de la « personnalité biologique ». Enfin, si la courbe des P.R.L. pendant la grossesse normale monte du début à la fin, il faut souligner, encore une fois, que le régime fonctionnel surrénalien est déjà très élevé d'emblée. Il est nécessaire de rappeler que nous n'avons accepté, dans ce chapitre, que des femmes enceintes absolument normales, et ce antérieurement à la grossesse et durant la grossesse.

Il serait souhaitable que d'autres travaux viennent compléter le tableau, car le lecteur ne manquera pas d'être surpris de voir affirmer l'existence d'un syndrome général, alors qu'un seul élément particulier a pu être mis en évidence. Des dosages en série de l'A.C.T.H. sérique pendant la grossesse seraient sans doute d'un grand intérêt, de même que la comparaison des modifica-

tions humorales du G.A.S. avec celles qui ont été bien étudiées et qui semblent caractériser l'état de grossesse, par exemple : l'hypercholestérolémie, l'augmentation de la vitesse de sédimentation, l'élévation du métabolisme de base, l'augmentation du fibrinogène sérique...

Cependant, les expériences de surrénalectomie chez les femelles gestantes n'avaient pas fourni de faits décisifs en faveur d'une secrétion hormonale intensive pendant la grossesse. La surrénalectomie n'avait pas paru entraîner automatiquement l'interruption de la grossesse, mais des troubles divers et difficiles à comprendre alors. Vus sous le jour du G.A.S., ils s'interprètent plus facilement aujourd'hui.

Outre ces arguments fonctionnels, il existe des arguments anatomiques. L'étude histologique de la surrénale de grossesse a été faite il y a longtemps, et notamment par Guieysse et Pélissier dès 1901. Ces auteurs avaient conclu à une hypertrophie surrénalienne. D'après Botella, la surrénale s'hyperplasie dans la grossesse, surtout dans ses couches fasciculées et réticulées (Kolmer 1912, Kolde 1913, Guthmann et Voelcker 1933). Cette réaction hyperplasique correspond aussi à un état hyperfonctionnel (Thaddea 1936-1944, Botella 1942-1946).

Enfin, la pathologie montre bien les rapports entre la grossesse et la polyarthrite ankylosante évolutive, la grossesse et le diabète, la grossesse et la maladie de Simmonds, toutes affections qui évoluent dans un climat dyssurrénalien et soulignent encore une fois les rapports gestation-surrénales.

Ainsi donc, outre l'argument physiologique tiré de l'hyperexcrétion des corticoïdes, des arguments histologiques et physiopathologiques viennent bien montrer que la grossesse ne laisse pas la surrénale indifférente. Cette notion déjà ancienne était vague dans beaucoup d'esprits, et notamment il semblait difficile de préciser dans quel sens la surrénale était intéressée. Nos dosages viennent maintenant montrer avec évidence que ce sens est celui de l'hyperfonctionnement, qu'il est contemporain de modifi-

cations hypophysaires, métaboliques, périphériques, qui le situe bien dans le cadre du G.A.S.

Et cette notion sera acceptée sans doute sans beaucoup d'étonnement de la part des Obstétriciens, qui ont mis l'œil à un microscope et examiné un œuf jeune taraudant la muqueuse utérine ; elle rejoint aussi, sous une forme différente et plus explicite, les vieilles conceptions touchant le poison gravidique, l'auto-intoxication, les ménotoxines, les albumines étrangères, l'atteinte du rein et du foie dans les dysgravidies.

Selye a décrit plusieurs périodes dans le G.A.S. : les phases de choc, contre-choc, adaptation, épuisement. Les deux premières phases, sans doute très atténuées du fait du caractère progressif de l'agression, passent inaperçues. La grossesse semble évoluer, du moins en général, sous le signe de l'adaptation, comme en fait foi l'élévation constante et permanente des corticoïdes urinaires.

Plusieurs questions peuvent se poser maintenant : quel est le point de départ du stimulus ? de l'œuf lui-même ? Certainement, puisque son expulsion ramène les corticoïdes au niveau antérieur. Mais dans l'œuf, quelle est la partie responsable : le fœtus ou le placenta ?

Le volume de l'œuf ne constitue-t-il pas un élément important ? Peut-on invoquer la déportation trophoblastique en tant que pénétration d'albumines étrangères ?

Toutes questions auxquelles nous ne pouvons fournir de réponses valables.

Il resterait celle du sens métaphysique de cette agression ; ce n'est peut-être pas la moins intéressante, mais ne nous semble pas se situer dans le cadre de ce travail biologique.

L'expression de M.-F. Jayle : « La grossesse suscite un syndrome de Cushing compensé » rend bien compte de ces faits. Nous préférerions cependant à l'expression « Cushing compensé » celle de « Cushing supporté ». Un organisme supporte ou non le G.A.S., mais on n'a pas mis en évidence de système antagoniste compensateur. Le mot Cushing avancé ici contient en lui-

même des développements nombreux. Qui dit Cushing dit aussi : modifications cutanées, osseuses, vasculaires et rénales. Qui dit grossesse ne dit-il pas aussi : vergetures, perturbation du métabolisme du calcium, et parfois encore hypertension, albuminurie, œdème... ? Dans quels cas rencontre-t-on ces vergetures si banales de la grossesse en dehors du syndrome de Cushing, sinon dans certaines agressions prolongées et intenses, telles que la typhoïde ? Il faut remarquer qu'on n'a pas retrouvé, dans la grossesse, l'élévation du taux des 17-C.S. classique dans le syndrome de Cushing.

Si la plupart des stress sont de courte durée, la grossesse représente en fait un stress de 9 mois, que la détente ne surviendra qu'avec l'accouchement. Autrement dit, l'on se trouve placé dans les conditions idéales pour faire apparaître des maladies de l'adaptation, à l'occasion de la moindre imperfection ou atteinte des organes, antérieure à elle.

*

* *

Si l'étude expérimentale du stress a fait l'objet de très nombreux travaux et se présente avec une certaine solidité, il n'en est peut-être pas de même en ce qui concerne les maladies de l'adaptation. Les développements qui vont suivre, basés sur nos résultats et aussi sur des cogitations d'ordres divers, représentent sans doute la partie la plus hypothétique de notre travail. Mais cette façon de voir, qui mérite certainement des vérifications ultérieures, nous paraît rassembler de façon satisfaisante des faits épars entre lesquels aucun lien physio-pathologique totalement acceptable n'avait pu être proposé avant les travaux de Selye. Nous espérons du lecteur qu'il considère les idées émises, non pas sous l'angle de leurs insuffisances, mais dans ce qu'elles peuvent contenir de valable. Pour reprendre une image souvent citée plus haut : quelques maillons de la chaîne peuvent apparaître comme solidement liés, mais nous savons bien qu'un grand nombre de maillons intermédiaires manquent encore.

Constatons d'abord qu'il n'y a pas de définition valable des dysgravidies, et que l'effort de ces dernières années, devant l'excès

de précision inacceptable des anciennes dénominations, a surtout constitué dans la proposition de termes de plus en plus vagues, de plus en plus généraux, car on sent bien qu'il n'existe pas UNE maladie dysgravidique, mais de nombreuses manifestations pathologiques. Intoxication gravidique est dépassée, pré-éclampsie est trop précis, néphropathie ne contient pas le diabète, dysgravidie ne signifie plus grand chose, gestose est le comble de l'imprécision.

Cette recherche du mot le meilleur n'est-elle pas chargée de sens et ne montre-t-elle pas le désir de la plupart des obstétriciens d'un cadre plus large, plus général ?

Bien des auteurs s'intéressant aux dysgravidies appliquent leurs efforts à l'étude de la manifestation la plus typique, la plus complète, la plus représentative à leurs yeux, c'est-à-dire l'éclampsie. Nous ne croyons pas que l'éclampsie contienne toute la dysgravidie, nous ne croyons même pas qu'elle représente la manifestation la plus essentielle dont l'étude conduise le plus sûrement au cœur du problème. Si nous osons une image, nous dirons que l'éclampsie est à la dysgravidie ce que l'éclair est à l'orage. L'étude de la décharge électrique, de sa puissance, de sa forme... ne nous paraît pas le moyen le plus sûr pour comprendre comment se constitue le nuage d'où elle partira. L'étude de la convulsion urémique, hypoglycémique, électrique, conduira-t-elle par le plus court chemin, à une meilleure compréhension de l'urémie, de l'action de l'insuline, ou de celle du courant électrique sur le cerveau ? Les conséquences propres au travail musculaire de la crise convulsive se surajoutent, se mêlent aux perturbations spécifiques de l'état dysgravidique qui lui a donné naissance. SELYE lui-même n'a pas échappé à cette confusion, et dans son chapitre de *Stress* consacré à cette question, on voit mélangés des cas de convulsions à d'autres manifestations dysgravidiques.

Lorsque DEVIS pense à doser les corticoïdes dans les dysgravidies, il consacre son travail à l'excrétion de ces substances chez des malades présentant des convulsions ; les chiffres très élevés

qu'il trouve s'expliquent peut-être par le fait qu'il y a superposition, et qu'à l'agression gravidique s'ajoute l'agression convulsive.

Caderas de Kerleau a montré, d'autre part, que les éclamptiques présentaient, en dehors des crises, des électro-encéphalogrammes anormaux de type épileptoïde. La dysgravidie apparaîtrait alors comme la cause déclenchante de l'éclampsie. « Ne fait pas de la convulsion qui veut. » L'éclampsie se présenterait plutôt, à nos yeux, comme une complication de la dysgravidie, comme un phénomène second, de même que l'hémorragie retroplacentaire par exemple. Considérer les dysgravidies comme synthétisées dans leurs manifestations convulsives nous paraît donc une confusion dangereuse.

Nous comprenons bien cependant l'idée de Pigeaud qui, dans un effort d'analyse, tend à éliminer tout ce qui, dans les syndromes dysgravidiques, ne lui paraît comme essentiel et propre, en simplifiant le problème, à en faciliter l'étude. Mais cette séparation commode est peut-être artificielle ; et nous concluons en le citant : « Nous ne contestons pas qu'une poussée évolutive survenant en fin de grossesse, chez une femme présentant avant la gestation, soit une hypertension solitaire, soit une néphrite chronique ancienne, ne puisse ressembler cliniquement beaucoup à une néphropathie gravidique authentique et aboutir, tout comme cette dernière, à de l'éclampsisme et à l'éclampsie. »

A l'opposé, la définition que Pigeaud propose de la néphropathie gravidique nous paraît trop étroite : « Maladie spéciale aux femmes enceintes, apparaissant à la fin de la gestation chez des femmes jusque-là très bien portantes... la néphropathie doit être distinguée soigneusement des néphrites chroniques, aiguës... »

Dans quel cadre faire alors entrer et comment comprendre l'aggravation des néphrites chroniques, de l'hypertension antérieure à la grossesse, et cela dès le premier trimestre ?

D'ailleurs, une page auparavant, Pigeaud lui-même se montre moins affirmatif et écrit : « Cette maladie gravidique paraît indépendante de toute affection rénale antérieure à la gestation... mais

guérit habituellement au cours de la période des suites de couches. »

Cette conception tend à faire de la néphropathie gravidique un cadre physio-pathologique très limité, excluant les manifestations biologiques très voisines et ne tient pas compte des séquelles anatomiques de néphrite chronique qui succèdent parfois aux néphropathies aiguës. D'ailleurs, quels sont les caractères anatomo-pathologiques spécifiques de la néphropathie gravidique ? Sont-elles essentiellement différentes des autres néphropathies ? N'y a-t-il pas des analogies évolutives, anatomo-pathologiques, thérapeutiques, pronostiques, entre toutes les néphropathies gravidiques ou non ?

Qu'on nous montre la frontière précise qui limite la néphropathie gravidique, des néphropathies infectieuses, toxiques, par agents physiques, etc...

Lorsqu'en 1950, nous avons entrepris ce travail, après avoir trouvé chez quelques femmes enceintes normales une élimination augmentée de corticoïdes urinaires, nous pensions bien que les dysgravidies nous fourniraient des chiffres extraordinaires. Mais au chapitre des dysgravidies, le lecteur a pu constater qu'il n'en était rien, que quelque soit le groupement symptomatique envisagé, les chiffres obtenus étaient toujours ceux habituels à la femme enceinte. La dysgravidie ne pouvait donc être la conséquence d'un hyperfonctionnement surrénalien particulièrement marqué. Certes, quelques chiffres étaient élevés, plus élevés qu'à l'ordinaire, mais sans que ce fait soit d'une fréquence plus grande que dans la grossesse normale. Le calcul des moyennes est formel. Ce n'est pas une hypersecrétion très spéciale de corticoïdes qui entraîne la dysgravidie. Ce fait avait déjà été noté d'ailleurs par Parviainen : « Il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'excrétion des P. R. L. et la sévérité des symptômes de la toxémie. »

Cependant, d'autres auteurs cités plus haut au chapitre des dysgravidies ont cru pouvoir mettre en évidence, dans ces cas,

des éliminations plus élevées. Devis avait trouvé les chiffres les plus élevés chez des malades présentant des œdèmes importants, confirmant d'ailleurs les quelques examens antérieurement exécutés par Tobian.

Il est difficile de discuter les résultats de ces auteurs pour plusieurs raisons : d'abord parce que, sur un nombre d'observations aussi faible, l'établissement d'une moyenne reste fallacieux ; ensuite parce que les auteurs ont mélangé des cas qui nous semblent devoir être séparés.

Devis compare des malades avec œdèmes (neuf cas) avec des éclamptiques (trois cas) ; Parviainen et ses collaborateurs mettent dans le même cadre : œdèmes, éclampsie, grossesses prolongées, grossesses gémellaires, atteinte antérieure du rein, etc...

Il nous semble qu'une comparaison des cas suivant leurs types cliniques serait plus intéressante. Il faut remarquer enfin que, sur les vingt cas de toxémies étudiés par les Finlandais, neuf cas donnaient des chiffres inférieurs à la normale contre six supérieurs ; quatre cas enfin ont des éliminations para-normales.

Néanmoins, le grand mérite des auteurs finlandais, c'est d'avoir été les premiers à envisager les dysgravidies comme des maladies d'adaptation et entreprendre un travail clinique en ce sens. Sans accepter complètement les idées émises, voici un important passage de l'article paru en 1949 dans *Acta Gynecologica et Obstetrica, Scandinavica :*

« Des signes et des symptômes de désordre qui peuvent correspondre au stade de choc, avec hypofonctionnement du cortex surrénal et des signes ressemblant à ceux de la maladie d'Addison, se présentent souvent durant le premier trimestre de la gestation. Les symptômes disparaissent ensuite, correspondant alors au stade de résistance, de contre-choc. A la fin de la grossesse et à l'accouchement, l'effort de l'organisme augmente en intensité ; de plus, des stress de toutes sortes apparaissent tels une anoxie, travail musculaire, injures causées par des fragments de villosités chorioniques passant dans le courant circulatoire, infections, irritations nerveuses. Beaucoup de morts inexpliquées et de réactions violentes, souvent observées chez des parturientes, particulièrement chez des toxémiques après interventions, pourraient être expliquées en s'appuyant sur le G.A.S., plus spécialement les théories du choc, du contre-choc, de l'épuisement.

« D'autre part, il est bien raisonnable de penser que la longue durée de la grossesse et l'effort progressif de l'organisme exercé par la croissance de l'œuf, pourraient conduire à des changements correspondant aux maladies dites de l'adaptation. Il serait frappant de constater une hypertrophie du cortex surrénal vers le quatrième mois de la grossesse. Une augmentation de la production hormonale corticale peut être de même observée ; ceci est vrai pour les corticoïdes, mais pas pour les 17-cétostéroïdes. La production hormonale est plus importante durant le premier et le dernier trimestre de la grossesse.

« De plus, il est frappant de constater la ressemblance, la similitude existant entre le syndrome de CUSHING et bien des signes de la toxémie de fin de grossesse.

« Un des traits considérés comme typique dans le G.A.S. est l'involution du thymus et des tissus lymphatiques avec lymphopénie et possibilité de lympholyse en conjonction avec une libération de globuline ; ces changements étant dûs, en toute probabilité, à une production accrue de l'hormone cortico-surrénalienne.

« Dans la grossesse et l'accouchement, des changements similaires se produisent, probablement en conjonction avec une leucocytose. Beaucoup d'autres incidences de la grossesse, telles une augmentation de la masse sanguine, variation du taux albumines-globulines, désordres électrolytiques... peuvent aussi être expliqués en accord avec la théorie du G.A.S.

« Cet essai d'ajustement de la toxémie gravidique dans le cadre du G.A.S. n'est qu'une spéculation théorique, et nous ne sommes pas encore en possession des connaissances suffisantes des variations patho-physiologiques des désordres survenant lors de la grossesse.

En plus de ceci, la fonction des glandes endocrines, malgré tout le travail qui a été effectué sur elles, est encore loin d'être claire, spécialement dans leur rapport avec les processus métaboliques et leurs relations réciproques.

« Suivant la théorie du G.A.S., la toxémie de la grossesse peut être désignée comme une maladie de l'adaptation. Ce type de maladie est caractérisé par une capacité défectueuse de la part de l'organisme maternel pour s'ajuster aux demandes de la grossesse et aux stress externes durant cette période, et par une réaction qui, suivant la théorie du G.A.S., est marquée par une activité hormonale importante ou anormale, fait qui, dans des conditions non favorables, peut conduire à des signes et des symptômes de désordre, qui sont de même cliniquement démonstratifs. »

Mis à part quelques points de détail qui ne nous paraissent pas pleinement satisfaisants, nous sommes d'accord pour l'essentiel avec l'esprit du travail de PARVIAINEN.

Nous considérons la dysgravidie comme une « maladaptation » aux stress de la grossesse. Le caractère morbide ne réside pas dans l'état de stress, c'est-à-dire celui d'un organisme qui subit une agression et met en branle un G.A.S. en vue d'y faire face, mais dans la souffrance d'organes périphériques récepteurs, souffrance qui dépend d'anomalies primitives ou héréditaires, ou d'une atteinte antérieure avec lésion anatomique, ou enfin dans quelques cas plus rares sans doute, d'une exagération inacceptable de l'intensité même du G.A.S. Il est possible aussi d'admettre un trouble primitif du G.A.S. lui-même, et notamment une secrétion anormale en qualité de corticoïdes, comme certains faits expérimentaux seulement donnent à le penser. Ce qu'il y a d'intéressant à souligner dans cette façon de voir, c'est qu'elle rend compte de la ressemblance clinique des manifestations, alors que la perturbation initiale peut se situer à des niveaux très différents des réactions en chaîne du G.A.S. Quelque soit le maillon qui craque, la chaîne est cassée, et pourtant le remède ne sera pas toujours le même. Nous sommes persuadés que, dans la grande majorité des cas, ce sont les organes récepteurs qui, pour des raisons héréditaires ou acquises, sont la cause des manifestations cliniques ; plus rarement les agents conditionnants sont responsables, exceptionnellement c'est l'intensité même du G.A.S., l'hyperactivité hypophyso-surrénalienne qui est en cause.

Reprenons l'image du moteur proposée plus haut. Ce moteur vient d'être remonté, mis en route, il tourne d'une façon satisfaisante, mais l'usage quotidien réserve à la machine des agressions sûrement nombreuses ; c'est pourquoi le mécanicien décide de provoquer des accélérations importantes et des périodes de haut régime. Pendant ce stress, tous les organes régulateurs doivent fonctionner de façon intense : notamment le système de refroidissement est assuré grâce à un régime plus rapide de la pompe à eau, à une ventilation plus importante, et le radiateur doit éliminer les calories en excès. Si une surchauffe inacceptable apparaît, il y a maladie d'adaptation. L'organe périphérique, le radiateur, manifeste sa souffrance, il apparaît une manifestation

clinique pathologique, la surchauffe. Le mécanicien, pour résoudre le problème, envisagera successivement les divers éléments qui travaillent en chaîne pour assurer le refroidissement du moteur. Il sait fort bien que cette manifestation unique peut relever de causes diverses siégeant à des niveaux différents. Il examinera l'organe périphérique, le radiateur, verra s'il est encrassé par un long usage (lésion acquise) ou trop petit d'origine (cause héréditaire). Si tout est satisfaisant de ce côté, la suite logique de ses investigations l'amènera à examiner successivement les agents conditionnants : graissage de la pompe, qualité et quantité d'eau, état du ventilateur, de la pompe... Enfin, si tout cela est normal, il en sera amené à penser que le haut régime auquel il avait soumis ce moteur était lui-même inacceptable.

De même, le clinicien, en présence d'une albuminurie par exemple, chez une femme enceinte, pourra penser que ce symptôme périphérique survenu à l'occasion du G.A.S. de la grossesse comme cause déclenchante, peut répondre à des significations très différentes. L'interrogatoire de la malade révélera peut-être une atteinte antérieure survenue à l'occasion d'une scarlatine, d'une rhino-pharyngite, d'une grossesse antérieure... (lésion acquise), ou bien il apprendra que la mère de la malade a présenté les mêmes troubles autrefois, et qu'elle est actuellement hypertendue ou diabétique (facteurs héréditaires). L'examen montrera déjà un climat dysendocrinien, type cushinoïde, obèse, ou bien d'autres maladies d'adaptation telles que rhumatismes, diabète, eczéma... ou enfin, beaucoup plus rarement, c'est l'agression elle-même qui dépasse les bornes; il s'agit alors d'un hydramnios, d'une grossesse gémellaire, d'une môle, ou bien encore des agressions diverses se superposent : cette femme enceinte, jusque-là bien portante, est brusquement désadaptée par une agression minime que constitue une angine par exemple (cf. : M^me^ DAU..., tableau XII).

Un certain nombre de lecteurs penseront sans doute : « En fait, tout cela n'est guère original, c'est tout au plus une présentation nouvelle de conceptions anciennes. Dire que la grossesse

est une agression, que le rein souffre, que le diabète est aggravé, que les facteurs héréditaires ont de l'importance ; tout cela n'est pas nouveau. Dire que la grossesse est un banc d'essai, qu'elle constitue un système révélateur des moindres défauts, toutes ces idées nous étaient familières. »

Pour nous, ce qui est essentiel, ce qui est nouveau dans la façon de voir de SELYE, c'est que :

1°) Les théories du G.A.S. et des maladies de l'adaptation représentent enfin un cadre suffisamment vaste pour contenir et ordonner l'un à l'autre tous ces faits, ou la grande majorité d'entre eux, jusque-là juxtaposés, épars, sans lien. Le G.A.S. fournit une épine dorsale aux os dispersés d'un squelette, chacun y trouve facilement sa place.

2°) Les travaux expérimentaux de SELYE ont permis la découverte de thérapeutiques nouvelles, qui en sont encore au stade de balbutiements. Ils ont démontré quelques-uns des rouages des mécanismes et ont donné enfin une explication logique du mode d'action des thérapeutiques empiriques toujours en usage.

Nous allons maintenant rassembler sans ordre, et sans que la liste en soit complète, un certain nombre de faits qui nous semblent trouver leur place dans le G.A.S. comme les éléments dispersés d'un puzzle. Certains arguments sont d'ordre thérapeutique, d'autres d'ordre clinique.

Dans les cinquante dernières années, combien de thérapeutiques nouvelles des dysgravidies sont apparues pour être abandonnées presque aussitôt : mais quelques pratiques ont résisté à l'épreuve du temps et sont actuellement utilisées, toujours en honneur un peu partout. Une albuminurique, une hypertendue, une œdémateuse, est automatiquement mise au lit, au repos, au régime sans sel, hypoprotidique. C'est la thérapeutique du siècle dernier. Quelle en était jusqu'à maintenant l'explication physiopathologique ? C'est ce qu'on appelait un régime hypotoxique, sans que l'adjectif soit en lui-même bien riche de sens. On est

obligé de constater que seuls les travaux de SELYE et de son école, montrant le rôle considérable du sodium, des protéines comme agents conditionnants de l'action des cortico-stéroïdes, fournissent une explication. Pourquoi mettre les malades au lit ? Qu'ils soient atteints de dysgravidies, qu'ils présentent une angine ou une maladie infectieuse quelconque, sinon parce que, dans cet état, de nombreuses agressions sont supprimées.

La station debout n'est-elle pas, en elle-même, une agression ? comme le montrent l'albuminurie orthostatique et les expériences de REILLY sur le chat ? Une des thérapeutiques les plus efficaces des néphropathies tenaces, quelle qu'en soit l'origine, n'est-elle pas représentée par le maintien au lit des malades pendant des semaines? Quelle explication en donnait-on avant SELYE? Il est remarquable de constater que cette même thérapeutique est couramment appliquée dans toutes sortes d'affections telles que rhumatismes, cardiopathies, dont les rapports avec les dysgravidies n'apparaissent pas nettement en dehors de la théorie des maladies de l'adaptation.

On sait bien que dans les dysgravidies sévères, si le lit, le régime sans sel... n'ont donné qu'une amélioration nulle ou passagère et que la maladie continue à évoluer, une seule thérapeutique est alors efficace : l'interruption de la grossesse, et l'on sait bien que celle-ci amène rapidement une détente et une guérison totale ou partielle. Cette notion trouve maintenant un support et un argument supplémentaire dans le fait que nous avons montré : que la chute des corticoïdes était contemporaine de l'interruption de la grossesse. L'agression cesse, le G.A.S. disparaît, et la maladie d'adaptation guérit.

Si l'hibernation préconisée par LABORIT représente un moyen grâce auquel l'organisme perd momentanément ses possibilités d'adaptation, et par conséquent « sa liberté », c'est-à-dire d'évoluer au milieu de conditions très différentes, on conçoit les résultats à attendre de ces thérapeutiques et leurs limites. Hiberner un malade avant une opération grave, puis opérer ce malade sous

hibernation, c'est empêcher l'agression opératoire de susciter un G.A.S. et des souffrances périphériques qui en découlent. L'opération effectuée, on cesse l'hibernation, les principaux efforts d'adaptation ont été évités. Cette méthode aboutit en quelque sorte à une déconnection qui s'effectue probablement très haut, au niveau de la région diencéphalo-hypophysaire. Mais hiberner une éclamptique, ce n'est peut-être qu'empêcher l'agression gravidique d'entraîner les réactions humorales décrites plus haut ; à la faveur de cette pause, les phénomènes biologiques s'amenderaient, mais dès que l'on cessera la médication, il est logique de concevoir que tout recommencera si la grossesse n'est pas interrompue.

C'est une façon de voir analogue à la nôtre, qui a amené Garett à rechercher dans la testostérone un agent médicamenteux capable de s'opposer à l'hyperactivité de l'axe hypophyso-surrénalien. Cet auteur a publié, en 1951, deux cas heureux de dysgravidies sévères, ayant résisté aux traitements habituels et traités avec fruit par le propionate de testostérone. Si, d'autre part, l'on admet la parenté physio-pathologique entre le syndrome biologique des dysgravidies et celui de Cushing, on notera avec intérêt que la testostérone représente une thérapeutique utile de cette affection. Les premiers résultats obtenus par Deroт et ses élèves, dans le traitement des néphrites aiguës anuriques par la dialyse péritonéale, auraient été améliorés par l'adjonction d'hormone mâle. D'une façon générale et imprécise, son effet anabolique est bien connu.

Nous ne voulons pas entreprendre ici une critique de l'action des œstrogènes dans les dysgravidies. Cette thérapeutique à la mode ne nous a pas donné, en général, des résultats spectaculaires. Il serait peut-être intéressant de rappeler ici, qu'expérimentalement, l'action des œstrogènes sur la surrénale est très différente de celle des testoïdes.

Les premiers aboutissent à des effets de dégranulation, d'hypersécrétion et d'hyperexcrétion à la fois, comme la réaction

d'alarme du G. A. S., tandis que les testoïdes produiraient une diminution de secrétion d'A.C.T.H. et une involution du cortex surrénalien.

D'une façon très générale, il nous semble que la conception des dysgravidies comme maladies de l'adaptation soit susceptible de servir d'idée directrice dans le traitement d'une dysgravidie. La présence de l'œuf apparaît bien tout d'abord comme la cause déclenchante et permanente de la dysgravidie, et en conséquence, il est impossible *a priori* d'espérer une sédation réelle de l'affection tant que la grossesse durera. Le lit, le régime sans sel, hypoprotidique, et peut-être la testostérone ne représentent que des possibilités de freinage et non pas de cure radicale.

Enfin, l'état des organes périphériques, les facteurs héréditaires et les lésions acquises semblent bien être hors de portée. Il est cependant possible qu'une étude plus approfondie des rouages de l'adaptation et de leur fonctionnement en cas de maladaptation puisse révéler des viciations dans la secrétion des cortico-stéroïdes par exemple, un déséquilibre entre les minéralo et les glyco-corticoïdes et au niveau de l'hypophyse des troubles dont les récents travaux sur la S.T.H. ont montré la possibilité.

Un certain nombre de considérations cliniques nous semble trouver sa place dans la théorie que nous soutenons.

Ne voit-on pas en effet une diabétique, par exemple, aggraver son diabète à l'occasion de la grossesse, et insensiblement, sans transition, manifester aussi des troubles rénaux : de l'hypertension de l'albuminurie ?... D'ailleurs, les Smith considéraient le diabète gravidique comme une dysgravidie de même nature que la néphropathie, et la thérapeutique par le Stilbœtrol qu'ils proposaient, s'appliquait indifféremment à l'une ou à l'autre de ces affections.

On rencontre parfois en clinique des hypertensions pures, des albuminuries pures... mais, en général, ne voit-on pas peu à peu le tableau s'enrichir ? Ce compartimentage de la pathologie répond peut-être à des nécessités didactiques, mais en fait est

inacceptable dans la clinique journalière, qui ne peut contenir que dans un cadre plus général.

On a remarqué bien souvent, dans les dysgravidies, le rôle déclenchant de certaines agressions qui, n'ayant rien de commun classiquement, du point de vue physio-pathologique, avec la grossesse, sont cependant capables de précipiter celle-ci dans la néphropathie gravidique la plus pure. Autrement dit, si l'apparition de l'albuminurie, des œdèmes était la conséquence de l'intoxication gravidique au sens ancien du mot, comment comprendre que le bombardement de Budapest ou la guerre en Italie aient fait soudain augmenter le pourcentage des dysgravidies ? Les mêmes faits ont été constatés après un repas trop copieux, à l'occasion d'une angine, une exposition au froid...

Que peut-il y avoir de commun entre toutes ces agressions, comment une émotion, une angine, un bon repas, peuvent-ils agir si l'on admet la théorie classique ? Dans toutes ces circonstances, des agressions très différentes s'ajoutent à l'agression gravidique et suffisent à rendre insoutenable un stress si intense.

Il est généralement admis que la grossesse risque d'être d'autant moins supportée que la femme est plus âgée, et que les dysgravidies sont d'autant plus sévères qu'elles surviennent chez de telles femmes. Pourquoi le poison gravidique serait-il différent suivant l'âge de la gestante ? Pourquoi le même œuf, source de tous les maux, est-il bien supporté à vingt ans et mal à quarante ans ? C'est qu'il représente, à nos yeux, la condition nécessaire, mais non pas suffisante, de la dysgravidie. Le même G.A.S. n'est plus supporté par une femme âgée dont les organes périphériques récepteurs ont déjà fait face à de nombreuses injures.

D'autre part, il est classique de constater que telle jeune femme dont la grossesse a été mal supportée, fera à la cinquantaine à nouveau des manifestations hypertensives, diabétiques... qui peuvent apparaître alors comme une résurgence. La grossesse avait mis en évidence depuis longtemps le défaut, la paille, que la vie n'a fait qu'aggraver et accentuer.

Les familles de diabétiques, de scléreux, de cardio-vasculaires... donnent naissance à des filles, qui souvent supportent mal la grossesse.

La typologie aurait probablement en Obstétrique une application de choix. Ne fait pas de l'hypertension qui veut. Nous avons été frappés par des types physiques particuliers de certaines malades : le type Cushinoïde, de petite taille, à cou court, à bassin médiocre, à pilosité marquée, à la tête ronde, aux pommettes couperosées, prédisposées à l'hypertension ; la fréquence, par ailleurs, des dysgravidies chez les obèses, etc...

Pour expliquer les complications cardiaques de la grossesse chez les rhumatisantes, on a invoqué, entre autres, le réveil de l'affection rhumatismale. S'il s'agit d'une maladie à virus, pourquoi la poussée évolutive apparaîtrait-elle à l'occasion de la grossesse comme elle apparaît aussi à l'occasion d'une angine, d'une exposition au froid ?... D'ailleurs, SELYE aurait obtenu expérimentalement des nodules d'ASCHOFF typiques ; et le R.A.A. ne reste-t-il pas une des meilleures indications thérapeutiques de l'A.C.T.H. ou de la cortisone ?

Il y aurait encore de nombreux rapprochements à faire, qui sont suscités par la théorie que nous défendons, et notamment la ressemblance entre les psychoses puerpérales et les troubles mentaux dûs à la cortisone.

Il n'y a pas beaucoup de maladies antérieures à la grossesse, qui ne se voient modifier par celle-ci, tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre.

Le rôle du diencéphale, la similitude de certains syndromes expérimentaux diencéphaliques et les dysgravidies s'explique sans doute par le fait que la région diencéphalo-hypophysaire représente le relais principal du G.A.S. C'est le maillon supérieur de la chaîne et sans doute un des principaux.

Enfin, la maladie de SHEEHAN, ce SIMMONDS du *post-partum*, dont la physio-pathologie correspond à une sorte de castration

de l'axe hypophyso-surrénalien, nous apparaît comme un épuisement de celui-ci, consécutif à l'hyperfonctionnement entraîné par l'état de grossesse.

Bien d'autres exemples que ceux cités plus haut pourraient être proposés dans le même esprit. Chemin faisant, le lecteur n'aura pas manqué d'en ajouter quelques-uns.

*
* *

La conception de SELYE représente un effort remarquable vers une compréhension très générale de la pathologie, vers une synthèse réduite à quelques idées fondamentales. Elle ne renverse pas les idoles : l'homéostasie de CANNON, l'hémoclasie de VIDAL, la caryoclasie de DUSTIN, les syndromes polypeptido-toxiques, la maladie post-opératoire, le syndrome d'irritation de REILLY, etc., lesquelles se trouvent ordonnées, hiérarchisées.

Expression simple, elle présente un des caractères non spécifiques du vrai.

Enfin, si l'on n'admet pas la conception de SELYE, et si l'on refuse notre façon d'interpréter, il restera alors à trouver un sens à l'hyperfonctionnement surrénalien de la grossesse.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1. — La méthode de HEARD-SOBEL-VENNING, employée avec satisfaction par de nombreux auteurs, s'est avérée fidèle et sensible. Il n'est pas possible, malheureusement, de savoir quel type de corticoïdes, minéralo ou glyco, elle met en évidence.

2. — Dans la grossesse normale, l'élimination des corticoïdes est augmentée en moyenne de deux à trois fois par rapport à celle de la femme non enceinte, et ce dès le début, avec une augmentation progressive mais faible du début à la fin. Les chiffres les plus élevés appartiennent en général aux dernières semaines. Le caractère constamment bas ou élevé de l'excrétion des corticoïdes chez une même femme, suggère l'hypothèse d'un niveau personnel.

3. — Les dysgravidies, quelles qu'elles soient, envisagées dans leur ensemble ou suivant leurs formes cliniques, leur évolution ou leurs complications, correspondent à des excrétions sensiblement normales pour l'époque considérée de la grossesse.

4. — On discute l'hypothèse, suivant laquelle la grossesse correspond à une agresison continue pendant neuf mois, entraînant, selon les conceptions de H. SELYE, une réponse surrénalienne capable d'engendrer des maladies de l'adaptation, qui constitueraient l'ensemble des états désignés classiquement sous le nom de dysgravidies ou gestoses.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur :
R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury :
M. RIVIERE

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux le 23 Mars 1953
Le Recteur :
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

Articles consultés pour la rédaction de cet ouvrage :

Aguire Jaca M. et Arjona Trigueros E. — « Vitamin C content of the suprarenal glands in anaphylactic shock ». *Revista clinica Espanola.* 35-1 (1949).

Aird R. B. et Gordan G. S. — « Anticonvulsive properties of D.O.C. ». *J. Amer. Med. Ass.* 145-10-715 (1951).

Albeaux-Fernet. — « Le rôle de la somatodrophine dans le syndrome général d'adaptation ». *Presse Médicale.* 60-76-1621 (Nov. 1952).

— « Osteoporose et arthropathies hormonales de la femme ». *Progrès Médical.* 22-579 (Nov. 1951).

Allen W.-M. — « Une méthode simple d'analyse des courbes d'absorption compliquée utilisable dans le dosage colorimétrique des stéroïdes urinaires ». *J. Clin. Endocrino.* 10-71. U.S.A. 1950.

Anderson E. et Haymaker W. — « Adrenal cortical hormone in blood and urine of patients with Cushing's disease ». *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 38-610 (Juin 1938).

Anzisi G. — « Les protéïdes dans l'éclampsie et la pré-éclampsie, leur signification et leur importance ». *Arch. Ostetr. Ginecol.* 54-5-506, Italie 1949.

Arrhenius S. — « The ester hydrolysis and extraction of bovine urinary steroids ». *Keta Endocrino.* 4-204, Copenhagen 1950.

Aschklenasy A., Bussard A., Corvazier P., Grabar P. — « Sur le rôle de la cortico-surrénale dans la leucopoïèse et dans l'immunité ». *Revue hémato.* 5-107 (1950).

Assali N. S. — « Etudes sur le veratrum viride. Mise au point de son emploi par voie veineuse et de son application dans le toxémie gravidique ». *J. Ost. Gyn.* 60-2-387 (Août 1950).

Astwood E. B., Cleroux A. P., Payne R. W., Raben M. S. — « Therapeutic studies on some newer corticotrophic hormone preparations ». *Bull. of. New-Engl. Med. Center.* 12-2-10 (1950).

Audit J. F. — « Contribution à l'étude de l'hypertrichose féminine ». *Gyn. et Obst.* 51-3-236 (1952).

Baker B. L., Ingle D. J. — « Growth inhibition in bone and bone marrow, following treatement A.C.T.H. ». *Endocrinology.* 43-422 (1948).

Ballan P. — « Des hormones cortico-surrénales et de leur dosage dans l'hypertension artérielle ». *Thèse Bordeaux* 1951 (Ed. Roulleau).

Ballan P., Bondonny R., Castets P. H., Demange G. — « 11-Oxy-corticostéroïdes urinaires. Considérations et résultats de dosages ». *J. de Méd. de Bordeaux.* 11-968 (Nov. 1951).

Bartolomei, Leopardi. — « Etude physiologique et clinique de la cortico-surrénale en obstétrique et en gynécologie ». *Riv. Œst. e Gyn. pratica.* XXIII-9-420 (Sept. 1951).

Bartter F. C., Albright F., Forbes A. P., Leaf A., Dempsey E., Carroll E. — « The effects of A.C.T.H. and Cortisone in the adreno-genital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia ». *J. Clin Invest.* 30-3-237 (1951).

Bassil G. T., Hain A. M. — « Chemical estimation of urinary cortin). *Nature.* 165-525 (London 1950).

Bastenie P. A. — « Pseudo-hermaphrodisme par hyperplasie de la cortico-surrénale. Etude clinique, biologique et anatomo-pathologique ». *Ann. d'Endocrino.* 10-633 (1949).

Benard H., Rambert P. — « Tumeur maligne du cortex surrénal et syndrome de Cushing. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 66-306 (1950).

Benoliel W., Lollo F. — « Sur les rapports éventuels entre l'hématopoïèse et la protidopoïèse au cours de l'éclampsie gravidique ». *Arch. Ost. Gin.* 54-213 (1949).

Bergstrand C. G. — « Cholestérol surrénalien et influence de la testostérone sur le cortex surrénal ». *Nord. Méd.* 38-1219 (1948).

Bernier. — « Physiologie des glandes surrénales ». *Sem. des Hôp.* 76-3142 (1949).

Bertolli M. — « L'azione del dessosicortico-stérone usi prematuri e deboli congeniti ». *Il Lattante* 23-5-265 (1952).

Bierring. — « Discussion au sujet de l'article de Sprechler : Recherche sur l'excrétion des cortico-stéroïdes urinaires ». *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 3-1-41 (1951).

Billman. — « L'hormone mâle peut remplacer les cortines ». *Klin. Woch.* 19-1130 (1940).

Bischop P.M.F. — « L'intérêt clinique de l'étude des stéroïdes urinaires ». *Ann. d'Endocrino.* 9-2-196 (1948).

Bliss E.L., Rubin S., Gilbert T., Miller R. — « The effect of adrenalin on adrenal-cortical function ». *J. Clin Endocrino.* 11-1-46 (1951).

Bondonny R., Castets P. H., Demange G., Ballan P. — « 11-corticostéroïdes et exploration des glandes cortico-surrénales ». *Presse Médicale*. 60-83-1832 (Déc. 1952).

Botella L. — « La surrénale sexuelle ». Congrès International jubilaire de la Soc. fr. de Gyn. 56 (Paris 1951). jubilaire de la Soc. fr. de Gyn. 51 (Paris 1951).

Botella L. — « La troisième gonade ». *Rev. fr. de Gyn. et d'Obst.* 5-148 (1949).

Boyd. — « Eclampsie et lipides du sang ». *Amer. J. of. Obst. and Gyn.* (1936).

Brand M. — « L'influence du stilbœtrol sur le volume des capsules surrénales ». *Arch. Intern. pharmaco. thérap.* 79-298 (Belgique 1949).

Brault P., Dubois J. — « L'éclampsie médicamenteuse ». *Progrès méd.* 186 (Avril 1952).

Braun, Menendez E., Leal Prado J. — « Influence de la concentration en protéines et en ClNa du régime sur l'action de la D.O.C.A. ». *C.R.S.B. Fr.* 145-1-2-128 (1951).

Bret J., Cavagna. — « Etude clinique des phénomènes génitaux et obstétricaux chez les femmes hypertendues ». *Gyn. et Obst.* 47-702 (1948).

Buehler H. J., Katzman P. A., Doisy P. P., Doisy E. A. — « Hydrolyse des stéroïdes conjugués par la glucuronidase bactérienne ». *Proc. Soc. Biol. Méd.* 72-297 (1949).

Caderas de Kerleau J., Jalatte C. S. — « Le dosage des stéroïdes urinaires en Obstétrique ». *Gyn. et Obst.* 50-3-318 (1951).

Caderas de Kerleau J., Passouant P. — « Accès éclamptiques et données encéphalographiques ». *Le Concours Méd.* 3473 (Octobre 1951).

Callaham J. R. — « La production inductielle des hormones stéroïdes ». *Chem. Eng.* 56-128 (1949).

Caramanian M. K. — « Le blocage du système hypophyso-surrénal pendant l'administration prolongée d'A.C.T.H. ou de Cortisone ». *C. R. Soc. Biol. fr.* 145-11-829 (1951).

Champy C., Demay M. — « Le monde d'action des salicylates et analogues se ramène-t-il à une action endocrine spécifique ? » *Bull. de l'Académ. Nation. de Méd.* 1-2-13 (Janvier 1951).

Charpy J. — « La thérapeutique du psoriasis : méthode biologique nouvelle de stimulation de la cortico-surrénale ». *Presse Méd.* 59-24-487 (1951).

Chastrusse L. — « Contribution à l'étude clinique de l'hypertension artérielle pendant la grossesse ». *Thèse Bordeaux* (1942).

Chauchard P. — « Les antagonismes et synergies vitaminiques et hormonaux de la cortico-surrénale d'après l'analyse chronaximétrique ». *Ann. d'Endocrino.* 12-5-822 (1951).

Claussen H. J. — « The atrophy of the adrenal cortex following the administration o flarge amounts of progestérone ». *Endocrinology.* 27-989 (1940).

Cochran J. B., Watson R. D., Reid J. — « Mild Cushing's syndrome due to aspirin ». *Brit. Med. J.* 4694-1411 (1950).

Cohen S. — « A comparaison of hydrolytic procedures for conjugated urinary steroïds ». *Feder Proceed.* 173 (1951).

Cohen M. — « Addison's diesase complicated by toxaemia of pregnancy ». *Arch. Int. Med.* 81-6-879 (1948).

Colfer H. F., Groot (de) J., Harris G. W. — « Hyphophyse et lymphocytes du sang ». *J. Physio.* 109-29 (G.-B. 1949).

Conn J. W. — « Electrolyte composition of sweat. Clinical implication as an index of adrenal cortical function ». *Arch. of Int. Med.* 83-416 (1949).

Cook E. R., Gordon J. J., Rooks M. E. — « Steroïd hormone excretion after treatement with A.C.T.H. or testosterone ». *J. Endocrino.* 7-2-XIX (1951).

Corcoran A. C., Page, I. H. — « Method for the chemical determination or corticostéroïds in urine and plasma ». *J. Lab. and Clin. Med.* 33-1326 (1948).

Corcoran A. C., Page I. H. — « Les F. L. urinary Normal values and observations in hypertension ». *J. Lab. and Clin. Med.* 36-297 (1950).

Corte-Real. — « Modifications gravidiques de la cortico-surrénale ». *Portugal Med.* 31-57 (1947).

Da Costa C. — « Histo-physiologie du cortex surrénal ». Réunion des Endocrinologistes de langue française. 97 (Paris, juillet 1951).

Coste E., Delbarre F., Laurent F. — « Une nouvelle méthode de dosage biologique des 11-Oxy-stéroïdes urinaires ». *Presse Méd.* 60-24-509 (Avril 1952).

Coste F., Delbarre F. — « Méthode de dosage chimique de la cortisone et de ses analogues dans l'urine ». *Presse Médicale.* 61-3-46 (Janvier 1953).

Coste F., Delbarre, Bourel M. — « Etude critique des tests de Thorn à la corticostimuline et à l'adrénaline ». *Sem. des Hôp.* 26-3038 (1950).

Coste M. F., — « Stimulation cortico-surrénale et homéostasie ». *Acad. Nat. de Méd.* Séance du 10 avril 1951.

Coste F., Galmiche D., Delbarre F. — « Le cortex surrénal joue-t-il un rôle dans la genèse des maladies dites de l'adaptation ? » *Presse Méd.* 59-24-481 (1951).

Courbin M. — « Les hypertensions réflexes ». *J. de Méd. de Bordeaux*. 644 (1951).

Cournot L. — « Reins et androgènes ». *Bull. Méd.* 64-59 (1950).

Cournot L., — « D.O.C.A., acide ascorbique et rhumatisme ». *Sem. des Hôp.* 535 (Fév. 1951).

Courrier R. — « La désoxycorticostérone est capable de maintenir la grossesse ou de provoquer l'avortement ». *Ann. d'Endocrino.* 40-533 (1939).

Courrier R. — « Endocrinologie de la gestation ». (Masson, 1945).

Cox G. F., Patterson J. Y., Marrian. — « Some observations on the adrenal steroïds in human urine ». *Biol. J.* 46-5-29 (1950).

Cox R. I., Marrian G. F. — « L'hydrolyse des stéroïdes cortico-

Dandelot. — « Insuffisance surrénale et grossesse ». *Ann. d'Endocrinologie*. 45-5-227 (Octobre 1950).
surrénaux conjugués de l'urine humaine insolubles dans le chloroforme ». *Biochem. J.* 48-3-33 (G.-B. 1951).

Daughaday W. H., Jaffe H., Williams R. H. — « Determination of formaldehyde liberated on oxydation with periodic acid ». *J. Clin. endocrinol.* 8-166 (1948).

Daughaday W. H., Perry W., Mac-Bryde C. M. — « Hypercorticosurrénalie dans un cas d'acromégalie accompagnée de diabète insulino-résistant ». *J. Clin. Endocrinol.* 10-410 (U.S.A. 1950).

Davis M. E., Hulit B. E. — « Modifications du nombre des éosinophiles circulants chez la femme pendant le cycle et en période de reproduction ». *J. Clin. Endocrinol.* 8-714 (U.S.A. 1949).

Decourt J., Gorin R., Chateau R., Louchart J. — « Insuffisance surrénale et diurèse provoquée. Action des hormones surrénales ». *Ann. d'Endocrinol.* 5-172 (1944).

Decourt J., Jayle M. F., Crépy O., Judas O. — « Modifications des stéroïdes urinaires après administration de cortisone et d'A.C.T.H. ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-5-719 (1951).

Decourt J., Jayle M. F., Crepy O., Judas O. — « Exploration polystéroïdique de quelques endocrinopathies chez l'homme et de certains cas de virilisme chez la femme ». *Ann. d'Endocrinologie.* 13-4-589 (1952).

Decourt Ph. — « Syndrome général d'adaptation et phénomène de Reilly ». *Presse Méd.* 60-25-532 (Avril 1952).

Decourt Ph. — « Le rôle de la cortico-surrénale dans les phénomènes de Reilly. Discussion critique de la conception de Selye ». *Presse Médicale.* (Mai 1952), 663.

Decourt . . Le postulat du syndrome général d'adaptation. Son irréalité. Réfutation de la thèse de Selye ». *Presse Médicale* (Juillet 1952). 1028.

Decourt Ph. — « A propos de l'inexistence du pseudo syndrome général d'adaptation ». *Concours Médical* (27-12-1952) 4458.

Delbarre F. — « Métabolisme des hormones surrénales ». *Concours Méd.* (14-6-1952), 2225.

Deltour G., Velez E. — « L'excrétion urinaire des corticoïdes réducteurs après surcharge en désoxycorticostérone chez le sujet normal ou atteint d'insuffisance cortico-surrénale. *Ann. d'Endocrinologie.* 13-5-823 (1952).

De Méro R. H., Lewis J. T. — « Méthode pour le dosage biologique de l'extrait de cortico-surrénale ». *C. R. Soc. Biol.* 111-824 (Déc. 1932).

De Méro R. H., Lewis J. T. — « Recherche de l'hormone cortico-surrénale dans l'urine de l'homme normal et de la femme enceinte ». *Soc. Biol. de Rosario.* Séance du 4 mai 1933.

Deming Q. B., Luetscher J. A. — « Bioassay of D.O.C.-like material in urine ». *Proc. of the Soc. Biol. and Med.* 73-2-171 (Févr. 1950).

Derrien Y., Deltour G. — « Cortico-surrénales et métabolisme des protides ». *Concours Méd.* 3681 (1951).

Devis R. — « Sur l'origine de la prégnandiolurie dans la 2e moitié de la grossesse ». *Ann. d'Endocrinol.* 9-2-173 (1949).

Devis R., Lemmens P. — « Sur les stéroïdes urinaires au cours des rhumatismes articulaires ». *Ann. d'Endocrinol.* 4-389 (1950).

Devis R., Van Den Eeckhoudt M. — « Sur la pathogénie de l'éclampsie ». *Ann. d'Endocrinol.* 2-1-22 (1950).

Devis R. — « Méthodes chimiques et applications cliniques du fractionnement chromatographique des stéroïdes urinaires ». Réunion des Endocrinologistes de langue française (Paris 1951).

Devis R. — « La chimie des stéroïdes cortico-surrénaux). *Concours Méd.* 3598 (1951).

Dexter L., Weiss S. — « Pre-eclamptic and eclamptic toxaemia of pregnancy ». *Little-Brown and Co.* 57 et 187 (Boston 1941).

Dieckmann, William J. — « The toxaemia of pregnancy ». *Mosby. St-Louis* (1941).

Dieckmann W. J. — « Etiology de la pré-éclampsie et de l'éclampsie ». *Amer. J. of. Obst. and Gyn.* 61-5 (1951).

Dorfman R. I., Shipley R. A., Schiller S., Horwitt B. N. — « Etudes sur le test du froid comme méthode de dosage biologique des corticoïdes ». *Endocrinology* 3-38-165 (Boston 1946).

Dorfman R. I., Ross E., Schipley R. A. — « The assay of adrenal cortical material by means of a glycogen test in the adrenalectomized mice ». *Endocrinology*. 38-178 (1946).

Dorsey C. W., Roanoke V. A. — « The use of pyridoxine and suprarenal cortex combined in the treatement of the nausea and vomiting of pregnancy ». *Amer. J. of Obst. and Gyn.* 58-6-1073 (St-Louis, 1949).

Ducarre. — « Les cortico-surrénales maternelles et fœtales ». *Thèse Paris* (Juin 1950).

Ducommun P., Mach. R. S. — « Effet de l'A.C.T.H. sur la morphologie du cortex surrénalien ». *Acta Endocrino.* 111-17-26 (1949).

Dulong de Rosnay Ch., Labadie P. — « La détermination de la masse sanguine par le Subtosan à 25 % ». *J. de Méd. de Bordeaux.* 1-224 (Janv. 1950).

Dulong de Rosnay Ch., Labadie P. — « Recherches sur la détermination du volume plasmatique par le Subtosan à 25 % ». *J. de Méd. de Bordeaux.* 7-557 (1952).

Dulong de Rosnay Ch., Labadie P. — « Recherches sur les rapports entre le volume plasmatique et les concentrations des substances dissoutes dans le plasma ». *J. de Méd. de Bordeaux.* 8-663 (1952).

Durey J. M. — « Les lipides de la cortico-surrénale pendant la lactation chez la rate ». *Ann. d'Endocrino.* 2-191 (1950).

Eggleston N. M., Johnston B. J., Dobriner K. — « Quantitative methods for the bioassay of the glycogenic activity of steroïds and urinary extracts. *Endocrinology.* 38-197 (1946).

Eichenberger E., Kaser O. — « Dosage d'hormones dans l'auto-intoxication gravidique ». *Gynaecologia.* 127-255 (1949).

Enselme J., Creyssel R. — « Les hormones cortico-surrénales et le métabolisme des glucides ». *Concours Médical.* 3678 (1951).

Erbsloh. — « Importance de l'hormone cortico-surrénale pour le développement du nouveau-né ». *Arch. Gynakol. Disch.* 178-161 (1950).

Etienne, Martin P., Troublat M., Cabanne F. — « Maladie d'Addison chez une hypertendue artérielle par néphropathie unilatérale. Au sujet du rôle de la surrénale dans l'hypertension artérielle ». *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* 67-23-1017 (Paris 1951).

Euler U. S., Luft B. — « L'effet de l'A.C.T.H. et des peptides doués d'activité corticotrope, sur les éosinophiles circulants et l'excrétion urinaire d'adrénaline et de noradrénaline chez un sujet humain ». *Acta Endocrinol.* 3-323-330 (Danemark 1949).

Everse J. W., de Fremery P. — *Acta brev.* 2-152 (Néerland 1932).

Everson Pearse A. G. — « The hypophysis in the rheumatoid arthritis ». *The Lancet.* 1-954 (London 1950).

Fauvet E. — « Eclampsie, maladie pituitaire ». *Gyn. et Obst.* (Mai 1935).

Fauvet E. — « Eklampsie und nebennieren ». *Klin. Wochschrift.* 16-1356 (1936).

Fergoson J. H. — « Experiences with A.C.T.H. and eosinophil counts in normal pregnancy and toxaemia ». *Amer. J. Obst. Gyn.* 6-3 (1951).

Ferrero C. — *C. R. Soc. Biol.* 142-1214 (1948).

Fieser L. F., Fields M., Lieberman S. — « Concerning the characterization of possible cortical hormone metabolites in urine ». *J. Biol. Chem.* 156-191 (1944).

Finderle V. — « Traitement de l'éclampsie et de l'éclampsisme ». *Rev. de Gyn. et d'Obst.* 11-12-388 (1951).

Fisher J. A., Hewer T. F. — « The adrenal cortex in essential and renal hypertension ». *J. Path. and Bact.* 59-605 (1947).

Fisher B., Fisher E. R. — « Observations on the eosinophil count in man. A proposed test of adrenal cortical function ». *Amer. J. Med. Sc.* 221-121 (1951).

Fisk G. H., Howard R. P., Fay K. — « Rheumatoid arthritis. Clinical effects of testosterone and pregnenolone therapy ». *Canad. Med. Ass. J.* 63-4-342 (1950).

Folin O., Wu H. — *J. of Biol. Chem.* 41-367 (1920).

Fontaine R., Stoll G., Frank P. — « Action de D.O.C.A. sur certains diabètes insulino-résistants ». *Ann. d'Endocrino.* 13-1-24 (1952).

Forbes A. P., Griswold G. C., Albright F. — « Clinical experience with a bioassay method for the determination of urinaru corticosteroïds ». *J. Clin. and Endocrino.* 10-2-230 (1950).

Fortier C., Selye H. — « Adrenocorticotrophic effect. of stress after severance of hypothalamo-hypophyseal pathways ». *The Amer. J. of Physio.* 159-439 (1949).

Fortier C. — «Effect of sound and light on adrenal cortical activity ». *Rev. Canada. de Biol.* 9-1-70 (Montréal 1950).

Fortier C., Skelton F. R., Constantinides P., Timiras P. S., Herlant M., Selye H. — « Etude comparative de quelques variations chimiques et morphologiques au niveau des surrénales par un stress ou par A.C.T.H. » *Endocrinology*. 46-1 (Springfield 1950).

Francon J., Lequesne M. — « Les facteurs rénaux de l'hypertension expérimentale ». *Gaz. Méd. France*. 58-23-1385 (1951).

Frittel. — « Le rôle du rein dans le déclenchement des complications hypertensives de la grossesse ». *Bull. Méd.* 3-53 (1950).

Garett S. S. — « A.C.T.H. in the etiology of eclampsia ». *West. J. Surg. Obst. Gyn.* 58-5-229 (1950).

Garett S. S. — « Minerals in the etiology and treatement of eclamptic toxaèmia ». *J. Surg. Obst. Gyn.* (Juillet 1951).

Garett S. S. — « Traitement de la toxémie éclamptique par le propionate de testostérone ». *Amer. J. Surg.* (Févr. 1951).

Gaunt R., Eversole W. J. — « Notes on the history of adrenal cortical problem ». *Annals. of the N.-Y. Acad. of Sc.* 50-6-511 (Juin 1949).

Gennes (de) L., Deschamps H. — « Les origines hormonales de l'hypertension artérielle ». *Presse Méd.* 59-58-1176 (1951).

Gilbert-Dreyfus, Zara. — « L'hypercorticisme de l'adulte ». *Sem. des Hôp.* 1375 (Paris, 30 Avril 1951).

Gilbert-Dreyfus, Zara M., Alexandre C. — « Hirsutisme féminin et virilisme pilaire ». *Sem. des Hôp.* 1398 (Paris, 30 Avril 1951).

Giroud A., Santa N., Martinet M. — *C. R. Soc. Biol.* 131-1172 (1939).

Giroud A., Santa N., Martinet M., Bellon M. T. — « Rôle de l'acide ascorbique dans la secrétion de l'hormone surrénale ». *Bull. Soc. Chimie Biol.* 23-108 (1949).

Gley P. — « Contribution à l'étude de la fonction des surrénales ». *Thèse Paris*. N° 248 (1925).

Goldblatt H. — « Studies on experimental hypertension : pathogenesis of experimental hypertension due to renal ischemia ». *Ann. Int. Med.* 11-69 (1937).

Goldblatt H., Lewis H. A. — « Studies on experimental hypertension : Experimental observations on the humoral mechanism of hypertension. *Bull. N.-Y. Acad. Med.* 18-459 (1942).

Goodfried M. J. — « Traitement de l'Eclampsie par I. V. continue de pentothal ». *N.-Y. State, J. Med.* (1er Déc. 1952).

GOORMAGHTIGH N. — « La présence de cellules endocrines dans la paroi des artérioles du rein, et leur comportement dans l'ischémie rénale ». *C. R. Soc. Biol.* 132-465 (1939).

GOORMAGHTIGH N., BOELS W. — « Données préliminaires sur l'action de l'A.C.T.H. et la cortisone sur le rein du lapin ». *Ann. d'Endocrinologie.* 13-5-732 (1952).

GOVAN A. D. T., MUKHERJEE C. L. — « Toxémie maternelle et activité ovarienne du fœtus ». *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 57-4-525 (1950).

GOVAN A. D. T., MUKHERJEE C. L., HEWITT J., HARPER W. F. — « The humoral origin of hypertension in toxaemia of pregnancy ». *J. Obst. Gyn. brit. Emp.* 58-2-216 (1951).

GREEN D. M. — « Mécanisme de l'action de la D.O.C. Rapports entre l'apport liquidien et la pression sanguine ». *J. of Lab. and Clin. Méd.* 33-7-789 (St-Louis, 1948).

GROEN J., HELLINGAG, FRENKEL M. — « The effect of a single injection of A.C.T.H. A clinical adrenal function test ». *Nederl. Tijdschr. Geneek.* 3-29-2063 (1950).

GROLLMAN A., FIROR W. M. — *Proceed Soc. Exp. Biol. and Med.* 30-669 (1932-1933).

GROLLMAN A., KONNERTH. A. — « The effect of cortisone and the A.C.T.H. on the pituitary, on the blood pressure in experimental renal hypertension ». *Endocrinology.* 48-2-213 (1951).

GUILLEMIN R., SELYE H. — « Inhibition of the renal inactivation of vasopressor substances by mineral corticoïds ». *Ann. d'Endocrino.* 2-271 (1950).

GUILLEMAIN J., MICHARD J. P. — « Acquisitions récentes sur les stimulines hypophysaires ». *Ann. d'Endocrino.* 13-2-233 (1952).

GUINET P., FAVRE-GILLY J., GIRARD P. F. — « La maladie de SIMMONDS post-puerpérale ». *Rev. Lyon. de Méd.* 21 Janv. 1952).

HALL C. E., DONTIGNY P., BELAND E., SELYE H. — « The rôle of adrenals in the production of nephrosclerosis by anterior pituitary extracts ». *Endocrinology.* 38-296 (1946).

HALMAGYI D., ZELENKA L. — « Hormone cortico-surrénale dans le traitement de l'éclampsie ». *Magyar Noorvosek Lapfa.* 12-118 (1949).

HANLON D. G., MASON H. L., STICKNEY J. M. — « L'excrétion urinaire des 17-C.S. et des corticostéroïdes dans la leucémie ». *J. Lab. Clin. Méd.* 36-6-877 (U.S.A. 1950).

HARTMAN F. A., LEWIS L. A., THATCHER J. S. — « *Proceed Soc. Exp. Biol. J. Med.* 48-60 (1941).

Hase H., Shindel L. — « Antagonisme entre l'hormone corticotrope et les hormones sexuelles ». *Acta Endocrino.* 3-27 (Danemark 1949).

Heard R. D. H., Sobel H. — « A colorimetric method for the estimation of reducing steroïds ». *J. of. Biol. Chem.* 165-687 (1946).

Heard R. D. H., Sobel H., Venning E. H. — « The neutral lipids-soluble reducing substances of urine as an index of adrenal cortical function ». *J. of Biol. Chem.* 165-699 (1946).

Hemphill R. E., Reiss M. — « Regulation of endogenous cortin production ». *Endocrinology.* 41-17 (1947).

Herlant M. — « Conditioning through stress of the action of corticoïds on lymphoïd organs ». *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 75-401 (1950).

Herlant M. — « Action des corticoïdes sur la structure du rein ». *Ann. d'Endocrino.* 12-5-773 (1951).

Herscherg M. M., Creff. — « Le rôle de l'infection génitale dans l'étiologie des obésités du *post-partum* ». Soc. Fr. de Gyn. Obst. 1952. *Progrès Médical* 4-92 (1952).

Hikichi R. — « Studies about blood pressure of toxaemia of late pregnancy ». *J. Exp. Med.* 53-1-177 (Tohoku 1950).

Hioco D., Samter. — « The excretion of 17-C.S. and 11-oxy-C.S. in patients with bronchial asthma ». *J. Clin. Endocrino* 101-570 (1950).

Hofbauer J. — « The evolution of the biologic concept of the etiology of late toxaemia ». *Am. J. Obst. and Gyn.* 51-514 (1946).

Hofbauer J. — « Physiologie. Pathologie des toxicoses de la grossesse dans le cadre des idées nouvelles ». *Munch. Med. Woch.* 92-3-107 (1950).

Imbriano A. E. — « El propionato de testesterona en el tratamiento de las nefritis cronicas ». *Semana Med.* 55-750 (1948). *Press Med.* 35-506 (1948).

Ingle D. J., Nilson H. W., Kendall E. C. — « The effects of cortin on the concentrations of some constituants of the blood od adrenalectomized rats ». *Am. J. of Physiol.* 118-302 (1937).

Ingle D. J., Pestrud M. C., Choh Hao Li. — « Etude sur la nécessité des surrénales comme intermédiaires des effets métaboliques de l'A.C.T.H. ». *Endocrinology.* 43-202 (1948).

Jailer J. W., Wong A. S. H., Engle E. T. — « Pituitary adrenal relationship in full-term an in premature infants, as evidence by eosinophil response ». *J. Clin. Endocrinol.* 11-2-186 (1952).

Jayle M. F., Libert O. — « Etude technique et chimique des stéroïdes urinaires ». *Ann. biol. Clin.* 5-93 (1947).

Jayle M. F. — « Exploration biochimique de la cortico-surrénale ». Réunion des Endocrinologistes de langue française. 140 (Paris, Juillet 1951).

Jeiger H. — « L'éclampsie, maladie à virus ? » *Zbl. Gyn.* 23 (1951).

Johnston R. F., Smithears J. F. — « Adrenals and gland mammary ». *Endocrinology.* 43-193 (1948).

Justin-Besançon L., Klotz N. P., Cournot L. — « L'action de la testotérone dans certaines néphropathies ». *B. S.M.H.* (1950).

Justin - Besançon L., Lamotte M., Lamotte - Barillon S., Derbier P. — « Les hormones cortico-surrénales et le métabolisme de l'eau et des électrolytes ». Concours Méd. 3680-195 (1951).

Kellar R. J. — « Modern trends in Obstetric and Gynecology ». 18 (London 1950). Butterworth and Co.

Kendall E. C. — « The chemistry and partial synthesis of adrenal steroïds ». *Ann. of N.-Y. Acad. of Sc.* 50-540 (1949).

King N. B., Mason H. T. — « Urinary corticosteroïds values of children as determined chemically ». *J. Clin. Endocrino.* 10-5-479 (1950).

Kinnunen O., Niemineva K. — « The fœtal adrenals in maternal toxaemia. A study of the adrenals in fœtuses of toxaemic and normal mothers. *Acta Endocrinol.* 5-185 (1950).

Kinsella R. A., Doisy R. J., Olick J. H. — « Enzymatic hydrolysis of urinary reducing lipids ». *Feder. Proc.* 9-190 (1950).

Kologlu S. — « L'étude des cétostéroïdes neutres dans les hypertensions gravidiques ». Gaz. Méd. de France 58-367 (Mars 1951).

Kologlu S. — « L'étude des facteurs prédisposant à l'hypertension gravidique autres que les maladies vasculo-rénales ». *Gaz. Méd. de France.* 58-383 (Mars 1951).

Kologlu S. — « L'étude des maladies vasculo-rénales chroniques au cours de la grossesse ». *Gaz. Méd. de France.* 58-375 (Mars 1951).

Kral F. — « Epileptiform manifestations of endocrine disturbances associated with adrenal tumors ». *J. Am. Vet. Med. Ass.* 118-889-235 (1951).

LABORIT H. — « Trois cas d'éclampsie traités par l'association de diparcol et de phenergan ». *Bull. de Gyn. et Obst.* 3-2-218 (1951).

LAFFONT A., BONAFOS M., GARES R., DERIE, POLLITO Y. L. — « Stéroïdes génitaux et épilepsie ». *Rev. Fr. de Gyn. et Obs.* 32 (Janvier 1950), 24 (Sept 1950).

LAMBERT P. F., TAGNON R. — « Applications thérapeutiques de l'A.C.T.H. et des hormones du cortex surrénal ». *Concours Méd.* 3681 (1951).

LANGERON L., HOLF V., LIEFOOGHE J. — « Contribution à l'étude de l'effet bioclinique des hormones stéroïdes génito-surrénales sur le fonctionnement rénal ». *Concours Méd.* 2462 (1951).

LAROCHE G., TREMOLLIÈRES J., DAUSSET J., OURY M. — « Influence de certaines hormones stéroïdes sur l'évolutivité de 4 cas de leucoses aiguës ». *Ann. d'Endocrinol.* 10.608 (1949).

LAROCHE G., TREMOLLIÈRES J., BERNARD J. — « Contribution à l'étude de l'action de certains stéroïdes sur le métabolisme hydro-minéral de l'homme ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-6-65 (1951).

LEOPARDI G., PROSDOCIMU U. — « Surrénale et toxémie gravidique ». *Rev. ost. e gin. pratica.* XXXIII-9-451 (Sept. 1951).

LEOPARDI G., PROSDOCIMU U. — « Contribution à l'étude de la fonction cortico-surrénale pendant la grossesse ». *Rev. ost. e gin. pratica.* XXXIII-9-446 (1951).

LÉVY-SOLAL E., LÉVY J. — « De l'existence sur les tracés électrophorétiques d'un corps nouveau, protéinique, identifié dans les toxémies gravidiques ». *Sem. des Hôp.* (Paris, 14 Déc. 1950).

LÉVY G. — « Etude électrophorétique du sérum sanguin au cours de la toxémie gravidique ». *Concours Méd.* 2367 (Juin 1951).

LEWIS L. A., PAGE I. H. — « Further studies on the protective power of adrenal extract and steroïds against toxic agents ». *Endocrinlogy.* 43-415 (1948).

LIEBERMAN S., DOBRINER K. — « Biochemistry of steroïds ». *Ann. Rev. Biochem.* 20-227 (U.S.A. 1951).

LIÈVRE J. A., BLOCH M. H., HENRY R., THEVENET M. — « L'élimination des stéroïdes cortico-surrénaux dans les rhumatismes inflammatoires ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-5-759 (1951).

LLOYD C. W., LOBOTSKY J. — « Etudes des corticostéroïdes urinaires par une méthode permettant l'analyse des stéroïdes faiblement hydro-solubles ». *J. Clin. Endocrinol.* 10-12-1559 (U.S.A. 1950).

Locke W., Albert A., Kepler E. J. — « Adreno trophic activity of human urine ». *Proc. Soc. Biol. Med.* 72-470 (1950).

Locke W., Talbot N. B., Joness H. S., Worgester J. — « Studies on the combined use of the measurements of sweat electrolyte composition and rate of sweating as an index of adrenal corticoïds activity ». *J. Clin. Invest.* 30-3-325 (1951).

Loraine J. A., Mattew G. D. — « La gonadotrophine chorionique dans les toxémies gravidiques ». *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 4-57-542 (1950).

Lowenstein B. E., Corcoran A. C., Page I. H. — « Determination of corticosteroïds in urine ». *Endocrinology* 39-1-82 (1946).

Luft R., Sjogren B. — « The significance of the adenohypophysis, adrenal cortex, and thyroïd in renal function in man ». *Acta Endocrinol.* 4-351 (Copenhague 1950).

Mac Arthur J. W., Sprague R. G., Mason H. L. — « Urinary corticosteroïds in diabetic diseases ». *J. Clin. Endocrinol.* 10-307 (1950).

Mac Call M. L., Finch T. V., Taylor H. W. — « The cerebral effect of papaverine hydrochloride in toxaemia of pregnancy ». *Amer. J. Obst. and Gyn.* 61-393 (1951).

Mac Fayden D. A. — « Estimation of formaldehyde in biological mixtures ». *J. Biol. Chem.* 158-107 (1945).

Mach S. — « La cortico-surrénale en clinique ». *Presse Méd.* 58-46-835 (1950).

Mach. R. S., Brugger Y., Della Santa R., Fabre J. — « L'hormone hypophysaire corticotrope. Test de Thorn et actition thérapeutique dans la polyarthrite inflammatoire chronique ». *Schweitz. Med. Woch.* 80-1 (1950).

Mahoudeau D. — « Physiologie des glandes surrénales ». *Presse Méd.* 67-988 E (1949).

Mahoudeau D., Troisier S., Gilbert, Lempérière. — « L'épreuve de Robinson, Power et Kepler. Sa valeur dans le diagnostic de l'insuffisance cortico-surrénale ». *Ann. d'Endicronol.* 11-164 (1950).

Maillet P. — « Contribution du volume plasmatique de la masse sanguine et du volume globulaire dans l'état gravido-puerpéral par le Subtosan ». *Thèse Bordeaux* (Déc. 1951).

Malmejac J., Gross A. — « Interrelations medullo-cortico-surrénaliennes ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-5-854 (1951).

Marie J., Seringe P., Salet J., Cruciani C. — « Le traitement des toxicoses du nourrisson par la cortisone et l'A.C.T.H. » *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* 67-23-978. (Paris 1951).

MASCART P. — « Sur les rapports entre la réaction de Selye et le choc caryo-classique de Dustin ». *C. R. Soc. Biol.* 143-13-985 (1949).

MASON G. M. C., CORCORAN A. C., PAGE I. H. — « Experimental production of a syndrome resembling toxaemia pregnancy ». *J. Lab. Clin. Med.* 38-2-213 (1951).

MATHIEU DE FOSSEY B., DELTOUR G. — « Comparaison expérimentale et clinique entre l'épreuve de Thorn à l'adrénaline et à l'A.C.T.H. ». *Ann. d'Endicronol.* 4-341 (1950).

MATTHEWS H. B. — « Obstetric shock. Its causes, recognition and management ». *J.A.M.A.* 113-1183 (1939).

MAURIAC P. — « Le syndrome général et les maladies de l'adaptation ». *J. de Méd. de Bordeaux.* 213 (Février 1953).

MILLIEZ P., LAROCHE A., FRITTEL D., KOLOGLU S. — « Les anomalies rénales décélées par l'urographie, au cours des hypertensions gravidiques ». *J. d'Urologie Méd. et Chir.* 55-182 (1949).

MILLIEZ P., FRITTEL D. — « Les facteurs étiologiques prédisposant aux complications hypertensives de la grossesse ». *Sem. Hôp. Paris* (14 Janv. 1951).

MILLIEZ P., LAROCHE C., KOLOGLU S. — « L'étude des éléments hydriques dans la grossesse normale et toxémique ». *Gaz. Méd. de France.* 58-355 (Mars 1951).

MILTON L., MAC CALL. — « Circulation cérébrale et métabolisme dans les toxémies gravidiques ». *Surg. Gyn. and Obst.* 89-6 (1949).

MOORE H., JESSOP W. J. E., O'DONOVAN D. K., BARRY A. P., QUIN B., DRURY M. I. — « Cortisone in the treatement of toxaemia of pregnancy. A study of eight cases ». *Brit. Med. J.* 841 (1951).

MOREL F. — « Le rôle de la cortico-surrénale dans le contrôle de l'excrétion du sel et de l'eau, étudié chez le rat à l'aide du radio-sodium ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-5-704 (1951).

MOREL J. — « Actualités concernant l'hypertension artérielle ». *Gaz. Méd. de France.* 58-23-1391 (1951).

MORROS SARDA J. — « Régulation de la secrétion corticale ». *Ann. d'Endocrinol.* 11-2-131 (1950).

MOSINGER M. — « Une conception pathogénique d'ensemble de la Médecine. Pathologie corrélative et arelative. Médecine intégrative ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-5-893 (1951).

MOSINGER M. — « Sur la pathologie due aux stéroïdes et aux extraits ante-hypophysaires ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-5-874 (1951).

Nelson N. — « A photometric adaptation of the Somogyi method for determination of glucose ». *J. Biol. Chem.* 153-375 (1944).

Nichols J., Miller A. T. Jr. — « Excretion of adrenal corticoïds in the sweat ». *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 69-448 (1948).

Noble R. L. — « Physiologie du cortex surrénal ». *N.-Y. Acad. Press. Publish.* 22-5-15-65 (1950).

Odell L. D. — « Résines à cations mobiles et toxémie gravidique ». *Ann. J. Obst. Gyn.* (Juillet 1951).

O'Donnel-Browne. — « Traitement de l'éclampsie par le thiopentone de soude et le sérum glucosé. Traitement anti-convulsiviant ». *Bull. Gyn. et Obst.* 3-2 (1951).

Parviainen S., Soiva K., Ehrnrooth C. A. — « La toxémie de la fin de grossesse et la théorie du syndrome d'adaptation ». *Acta. Obst. Gyn. Scandin.* 29-186 (1949).

Parviainen S., Soiva K., Ehrnrooth C. A. — « Some aspects of the etiology and prevention of eclampsia, in the light of several cases of pre-eclampsia with special reference to the Na, K, Cl content of certain tissues ». *Ann. Chir. and Gyn.* Fenn submitted for publication. 21 (1949).

Parviainen S., Soiva K., Vartiainen S. — « Corticosteroïds excretion during pregnancy, especially in toxaemia of late pregnancy ». *Acta. Obst. Gyn. Scandin.* 29. Suppl. 5-3 (1950).

Parviainen S., Soiva K., Ehrnrooth C. A. — « On the etiology of eclampsia ». *Ann. Chir. and Gyn.* Fenniae 39 (1950).

Parviainen S., Soiva K., Ehrnrooth C. A. — « On the effect of D.O.C. and sodium chloride treatement on the electrolyte content of the brain, muscle and on the glycogen content of the liver, muscle and uterus in pregnant rabbits ». *Ann. Chir. and Gyn.* Fenniae 39. (1950).

Paterson J. Y. F., Marrian G. F. — « Quelques observations sur les stéroïdes surrénaux conjugués de l'urine humaine, solubles dans le chloroforme ». *Biochem J.* 48-3-33 (G.-B. 1951).

Pease, Smallpeice. — « Diabets and pregnancy ». *Brit Med. J.* 1296 (1951).

Perera G. A., Blood D. W. — « Pressor activity of D.O.C.A. in normotensive and hypertensive subjects ». *Ann. Int. Med.* 27-401 (1947).

Perera G. A. — « The adrenal cortex and hypertension ». *Bul. of N.-Y. Acad. Med.* 26-2-75 (1950).

Perera G. A. — « Cortisone and blood pressure ». *Proc. Soc. Exp. Biol.* N.-Y, 76-3-583 (1951).

PERLA D., MARMOSTON, GOTTESMAN J. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 28-1014 (1931).

PERRAULT M. — « La cortico-surrénale en thérapeutique ». *L'Hôpital.* 37-575 (Paris 1949).

PERRAULT M., VIGNALOU J., POINSARD G. — « Intérêt clinique général de l'épreuve de Thorn ». *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* 66-408 (Paris 1950).

PESSONIER L. F. P. « L'éclampsie convulsive à la clinique obstétricale de Bordeaux ». *Thèse Bordeaux* (1947).

PIGEAUD H., DUMONT H. — « Les néphropathies gravidiques ». Masson (1946).

PIGEAUD H. — « Le rôle des facteurs neuro-endocriniens dans la pathogénie des maladies spéciales à l'état de gestation ». *Progrès Méd.* 77-299 (1949).

PIGEAUD H. — « Néphrite chronique et grossesse ». *Bull. de Gyn. et d'Obst.* 3-2-272 (1951).

PINCUS G., ROMANOFF L. P., CARLO J. — « A diurnal rythm in the excretion of neutral reducing lipids by man and its relation to the 17-C.S. rythm ». *J. Clin. Endocrinol.* 8-221 (1948).

PINCUS G. — « Adrenal cortex function in stress ». *Ann. of N.-Y. Acad. Soc.* 50-635 (1949).

PINCUS G., ROMANOFF L. P. — « La chromatographie des 11-C.S. ». *Feder. Proc.* 9-101 (1950).

PIROZYNSKI W., AKERT K. — « Polyarthritis und Nebennierenrindenhormone ». *Schw. Mediz. Wochensch.* 79-749 Bâle 1949).

POULLAIN P., PIETTE N. — « Détermination de la masse sanguine par le Subtosan ». *Bull. de la Soc. de Chimie Biol.* 30-7-496 (1948).

RAAB W. — « Chemical determinations of the adreno-cortical hormones in the heart muscle of the rat ». *Endocrinology.* 29-564 (1941).

RAAB W. — « The presence and chemical determination of adreno-cortical compounds in the blood ». *Endocrinology.* 28-325 (1941).

RAAB W. — « Adreno-cortical compounds in the blood ». *Arch. Int. Med.* 68-713 (1941).

RAAB W. — « The pathogensis patterns of essential hypertension ». *Exper. Med. and Surg.* 6-464 (1948).

RAVAUT P., PONT M., CHASSAGNON C. — « Les néphrosclérose hypertensives d'origine gravidique ». *Rev. Méd. de la Suisse Romande.* 69-738 (Lausanne 1949).

RAVAUT P., GUINET P., TRAEGER J. - « Reproduction expérimentale des lésions vasculaires par la D.O.C.A. ». *Presse Méd.* 58-46-835 (Juillet 1950).

Reichstein T. — « La chimie des hormones cortico-surrénales ». *Chimia*. 4-47 (Suisse 1950).

Reid D. E. — « The management of patients with pre-eclampsia and eclampsia ». *The Pensylvania. Med. J.* 52-10-1059 (1949).

Reis R. A., de Costa E. J., Allweiss M. D. — « Diabetes and pregnancy ». Springfield 1952 (Ed. Ch. Thomas).

Reiss M., Hemphill R. E., Gordon J. J., Cook E. R. — « Régulation de l'excrétion des stéroïdes urinaires. Effets de la dehydroisoandrostérone et de l'extrait ante-hypophysaire sur le type d'excrétion journalière chez l'homme ». *Biochem. J.* 44-632 (G.-B. 1949).

Rigal J., Bannel F., Grenier L. J. — « Intérêt du test de Thorn en psychiâtrie ». *J. de Méd. de Bordeaux*. 11-978 (Nov. 1951).

Riser, Planques, Dardenne, Sales. — « Du dosage des hormones cortico-surrénales dans les urines chez les hypertensions artérielles ». *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.* 25-399 (Paris 1944).

Rivet L. — « De la fonction hypophyso-surrénale aux maladies de l'adaptation ». *Presse Méd.* 60-11-230 (1952).

Rivière M. — « Contribution à l'étude microscopique comparée des placentas dits albuminuriques et syphilitiques et des placentas normaux ». *Gyn. et Obst.* 22-6 (1930).

Rivière M. — « Le diagnostic précoce des H.R.P. ». *Presse Méd.* 8 (28 Janv. 1933).

Rivière M. — « Nouvelle contribution à l'étude clinique des hémorragies placentaires ». *Gyn et Obst.* 31-5 (1935).

Rivière M., Pouchard P. — « Contribution à l'étude expérimentale des apoplexies utéro-placentaires ». *Gyn. et Obst.* 39-5 (1939).

Rivière M., Mahon R., Chastrusse L. — « De quelques albuminuries de la gestation. Nouvelles conceptions physio-pathologiques et pathogéniques ». *Gyn. et Obst.* 45-438 (1946).

Rivoire R., Paskowski. — « Dosage des corticoïdes urinaires ». *Presse Méd.* 60-11-214 (1952).

Rivoire R. — « Endocrinologie surrénale ». Masson (1942).

Robert B., Gordon G. S. — « Anticonvulsive propenties of D.O.C.A. ». *The J. of the Am. Med. Ass.* 145-10-715 (1951).

Robinson E. J., Power M. H., Kepler E. J. — *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.* 16-577 (1941).

Rogers W. F., Williams R. H. — « Correlations of biochemical and histologic changes in the adrenal cortex ». *Arch. Path.* 44-126 (1947).

ROMANOFF L. P., PLAGER J., PINCUS G. — « The determination of adreno-cortical steroïds in human urine ». *Endocrinology*. 45-10 (1949).

ROMERO E. — « Role of adrenal cortex in pulmonary troubles ». *Rev. Clin. Esp.* 39-5-324 (1951).

ROSE S. — « Adrénaline intra-rachidienne et cortex surrénal ». *Med. J. Australia* (13 Oct. 1951).

ROTTER W. — « Developpement of the fœtal and infantile adrenal cortex ». *Zeitschr. für Zellforschung und Mikrosk. Anatomie*. 34-5-547 (Vienna 1949).

RUBINO G. F. — « La numération des éosinophiles circulants. Epreuve clinique fonctionnelle du système hypophyso-cortico-surrénal ». *Arch. Sc. Méd.* 91-3-230 (Italia 1951).

SALGANNIK G. M. — « Le rôle des facteurs vasculaires et nerveux dans la pathogénie des toxicoses de la 2e moitié de la grossesse. *Akukh. Ginek.* 4-32 (S.S.S.R. 1950).

SALTZMAN C., WIXOM R. L. — « Observations on the urinary excretion of cortico-steroïds like substances bt normal and abnormal subjects ». *The J. Clin. Invest.* 25-6-935 (1946).

SAYERS G., SAYERS M. A., LIANG T. Y., LONG C. N. H. — « The effect of A.C.T.H. on the cholesterol and ascorbic acid content of adrenal of the rat and the guinea pig ». *Endocrinology*. 38-1 (1946).

SAYERS G., SAYERS M. A. — « The pituitary-adrenal system ». *Ann. of N.-Y. Acad. Sc.* 50-522 (1949).

SAYERS P., BURNS T. W., TYLER F. H. and Coll. — « Action métabolique et sort de l'hormone corticotrope administrée chez l'homme par voie intra-veineuse ». *J. Clin. Endocrinol.* 9-593 (1949).

SAUER G. C. — « Evidence or adreno-cortical stimulation of auto-hemotherapy ». *J. Invest. Derm.* 16-3-177 (1951).

SAUTER H. — « Ischemia of the uterus in late toxaemia of pregnancy ». *Gynaecologia*. 128-6-448 (Bâle 1949).

SCHOCKAERT J. A. — « La gestose éclamptogène ». *Nova et Vetera*. 26 (1937).

SCHULZE E. — « Traitement de l'éclampsie ». *Zbl. Gyn.* 8 (1952).

SELYE H. — « The significance of the adrenal glands for adaptation ». *Arch. Intern. Pharm. and Ther.* 55-431 (1937).

SELYE H. — « Interactions between various steroïds hormones », *Canad. M.A.J.* 43-333 (1940).

SELYE H. — « Effect of hypophysectomy on morphological appearance of kidney and on renotropic action of steroïd hormones ». *The J. of Urology.* 46-1-110 (1941).

SELYE H. — « Correlation betwen the chemical structure and the pharmacological action of the steroïds ». *Endocrinology.* 30-3-437 (1942).

SELYE H. — « Experiments concerning the mechanism of pituitary colloïd secretion ». *The Anat. Record.* 86-1-109 (1943).

SELYE H. — « Nephrosclerosis and tissue œdema after D.O.C.A. treatement ». *Anat. Rec.* 86-109 (1943).

SELYE H., HALL C. E., ROWLEY E. M. — « Hypertension maligne produite par le traitement à la D.O.C.A. et au ClNa ». *Can. Med. A. J.* 49-88 (1943).

SELYE H., BELAND, STONE H. — « Effets des hormones hypophysaires, thyroïdiennes et cortico-surrénales, sur la structure rénale ». *Rev. Can. Biol.* 4-120 (1945).

SELYE H. — « G.A.S. et maladies de l'adaptation ». *Ann. d'Endocrinol.* 7-5-290 (1946).

SELYE H. — « Acquisitions récentes au sujet du rein endocrinien ». *Rev. Can. de Biol.* 6-799 (1947).

SELYE F. L. — « Biochemical changes in hypertension ». *Can. Med. A. J.* 57-325 (1947).

SELYE H. — « The role of hormones in hypertension ». *Proc. Inst. Med.* 17-2 (Chicago 1948).

SELYE H. — « Hypertension as a disease of adaptation ». *Recent progress in hormone research. Acad. Press.* 3-343 (N.-Y. 1948).

SELYE H. — « Production d'hypertension artérielle et de dégénérescence hyaline des parois vasculaires par la D.O.C.A. ». *Brit. Med. J.* 203 (28 Janv. 1950).

SELYE H. — « Interaction entre hormones gluco-corticoïdes et mineralo-corticoïdes ». *Rev. Can. Biol.* 9.210 (1950).

SELYE H., CAREY N. — « Erythrocyte sedimentation rate in D.O.C.A. and cortisone, treated animals ». *The J. of Clin. Endocrinol.* 10-7-824 (1950).

SELYE H., STONE H. — « Hormonally induced transformation of adrenal into myeloïd tissue ». *Amer. J. Path.* 26-2-211 (1950).

SELYE H. — « Stress ». *Acta. Inc.* Medical publishers, Montréal 1950 (1 volume).

SELYE H. — « On the renotropic action of steroïd hormone ». *Ass. for the Studies of Internal Secretions.* 25 th Meet. Atlantic City. May 1951.

Selye H. — « The production of hypertension and malignant nephrosclerosis by thyroïne in the rat ». *Rev. Canad. Biol.* 9-5-475 (1951).

Selye H. — « The inhibition of desoxycorticosterone induced nephrosclerosis bt an oestrogenic substance ». *Rev. Can. Biol.* 9-5-474 (1951).

Selye H. — « The production of experimental hyalinosis by hypophyseal somatotrophin (H.S.T.). Inhibition by cortisone, aggravation by D.O.C. » *Rev. Can. Biol.* 9-5-473 (1951).

Sillioti I., Prosdomi U. — « Action des gonadotrophines choriales sur la cortico-surrénale ». *Revue e ost. gyn. pratica.* XXXIII-9-433 (1951).

Simmonnet H., Thieblot L., Segal V. — « Action de l'épiphyse sur la teneur en cholestérol et en acide ascorbique chez le rat blanc ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-2-198 (1951).

Sommerville I. F. — « Abnormallity in steroïd metabolism associated with rheumatoïd arthritis ». *The Lancet.* 116 (1950).

Speirs R. S., Meyer R. K. — « The effects of stress, adrenal and adreno-corticotrophic hormones on the circulating eosinophils of mice ». *Endocrinologie.* 45-403 (1949).

Speirs R. S., Meyer R. K., Roscoe B., Jackson. — « A method of assaying adrenal cortical hormones based on a decrease in the circulating eosiniphil cells of adrenalectomized mice ». *Endocrinlogy.* 316-48 (1951).

Spies T. D., Stone R. E., Dreizen S., Morton B. F. — « Further studies with pituitary adreno-corticotrophic hormone ». *South Med. J.* 42-991 (Birmingham 1949).

Spies T. D., Stone R. E. — « Test chimique pour apprécier rapidement l'activité de l'hormone surrénalo-corticotrope ». *The Lancet.* 2-890 (1949).

Sprechler M. — « Recherches sur l'excrétion urinaire des corticoïdes et des 17-C.S. au cours de l'administration d'A.C.T.H. ». *Acta Endocrinol.* 5-2-101 (1950).

Sprechler M. — « Recherches sur le dosage biologique des gluco-corticoïdes ». *Acta Endicronol.* 6-2-133 (1950).

Sprechler M. — « Investigations on the chemical determination of corticoïds in urine ». *Acta Endocrinol.* 4-3-205 (1950).

Sprechler M. — « Investigations on the normal excretion of corticoïds in the urine of man and the relation of the corticoïds to the 17-C.S. » *Acta Endocrinologica.* 7-330 (1951).

Spring F. S. - - « Progrès récents dans la chimie des stéroïdes ». *J. Chem. Soc.* 3352 (G.-B., Nov. 1950).

Stander H. J. — « Toxaemias of pregnancy ». *C. H. Davis* 1-8-16 (1949).

Staub P., Menthe J. W. — « Excretion of 11-oxy-cortico-stéroïds in paraplegic and rheumatoïd arthritic patients ». *The J. of Clin. Invest.* 29-3-349 (Cincinnaty 1950).

Stigliani R., Puccini C. — « The significance of the change in the hypophyseal pictures in the course of eclampsia ». *Arch « De Vecchi » per l'anatomia path. e la Med. Clin.* 12-3-985 (Florence 1949).

Strand F. L., Gordon A. S. — « Influence de la surrénale sur la teneur en glycogène et la respiration des organes lymphoïdes ». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 75-2-555 (U. S. A. 1950).

Symeonidis A. — « Phénomènes de type éclamptique chez des rates gravides ayant reçu en injection de la progestérone ». *J. Nat. Cancer. Inst.* 10-711 (U.S.A. 1949).

Talbot N. B., Saltzman H., Wixom R. L., Wolfe J. K. — « The colorimetric assay of corticosteroïds ». *J. Biol. Chem.* 160-535 (1945).

Tarnopolsky S. — Treatement of rheumatoïd arthritis with a complete suprarenal extracts or with D.O.C.A. » *Prensa. Med.* 37-14-715 (Argentina 1950).

Teabaut R., Engel F. L., Taylor H. — « Hypokalemic, hypochloremic, alkalosis in Cushing's Syndrome. Observations on the effects on the treatement with potassium, chloride and testoterone ». *J. Clin. Endocrinol.* 10-4-399 (1950).

Thorn G. W., Prunty F. T. G., Forsham P. H. — « Elimination des stéroïdes urinaires pendant l'administration d'hormones de la cortico-surrénale chez l'homme ». *Science.* 105-2733-528 (1947).

Thorn G. W., Prunty F. T. G., Forsham P. H., Hills A. G. — « A test for adrenal cortical insufficiency ». *J.A.M.A.* 137-1005 (1948).

Timiras P. S., Faribault C., Selye H. — « The influence of the age-factor upon the brain lesions produced by prolonged overdosage with D.O.C.A. ». *Geriatrics.* 4-225 (Minneapolis 1949).

Tobian L. Jr. — « Urine corticoïds in toxaemia and hypertension ». *J. Clin. Invest.* 27-558 (1948).

Tobian L. Jr. — « Cortical steroïd excretion in œdema of pregnancy, pre-eclampsia and essential hypertension ». *J. Clin. Endocrinol.* 9-4-319 (1949).

Tompsett S. L., Oastler E. G. — « The excretion of corticosteroïds. The determination of the total free reducing keto-steroïds in urine ». *M. J.* 28-11-349 (Glasgow (1947).

Tompsett S. L. — « Les stéroïdes neutres de l'urine humaine ». *Glasgow M. J.* 29-133 (1948).

Tompsett S. L. — « The neutral steroïds of human urine ». *J. Endocrinol.* 6-192 (Cambridge 1949).

Tonutti E. — « Les actions hormonales dans la formation des processus pathologiques locaux ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-4-481 (1951).

Triantaphylidis. — « L'élimination des 11-Oxy-C.S. dans le diabète sucré ». *Sem. des Hôp.* 1404 (Avril 1951).

Tuchmann-Duplessis H. — « Les méthodes d'exploration du système hypophyso-surrénalien ». *Concours Méd.* 2344 (1951).

Van Cauwenberge H., Betz H., Heusghem C., Viliers M. — « Salicylés non aminés, para-amino-salicylate de soude et cortex surrénalien ». *Ann. d'Endocrinol.* 12-5-788 (1951).

Venning E. H. — « Adrenal function in pregnancy ». *Endocrinology.* 39-203 (1946).

Venning E. H., Browne J. S. L. — « Adrenal cortical function in various endocrine disorders ». *J. Clin. Inves.* 25-935 (1946).

Venning E. H., Kazmin V. E. — « Excretion of urinary corticoïds and 17-C.S. in the normal individual ». *Endocrinology.* 39-131 (1946).

Venning E. H., Kazmin V. E., Bell J. C. — « Biological assay of adrenal corticoïds ». *Endocrinology.* 38-79 (1946).

Venning E. H., Browne J. S. L. — « Excretion of corticoïds glycogenic and 17-C.S. in various endocrine and others disorders ». *J. Clin. d'Endocrinol.* 7-79 (1947).

Venning E. H., Browne J. S. L. — « Urinary excretion of adrenal cortical steroïds ». *Ann. of the Acad. of Sc.* 50-6-627 (1949).

Venning E. H., Randall J. P., Gyorgy P. — « Excretion of gluco-corticoïds in the new-born ». *Endocrinology.* 45-430 (1949).

Venning E. H. — « Enzymatic hydrolysis of urinary corticoïds ». *The Ass. for the study of Int.* 33 th. Meet. Atlantic City 43 (1951).

Veron P. H. — « Epilepsie et éclampsie ». *Thèse Bordeaux* (1946).

Videbaek A. A. — « Effets de l'A.C.T.H. dans la leucémie humaine ». Scand. *J. Clin. Lab. Invest.* 2-4-276 (1950).

Vignes H. — « Eclampsie et éclampsisme ». Masson (1948).

Vivaudou P. B. — « Contribution à l'étude des 11-Oxy-corticostéroïdes dans quelques affections des glandes surrénales ». *Thèse Paris* (1950).

Vogt M. — « The output of cortical hormones by the mammalian suprarenal ». *J. Physiol.* 102-341 (1943).

Vogt M. — « Biological assays of cortical hormones and estimation of the rate of secretion of the mamalian suprarenal cortex ». *Proc. of the Soc. for Endocrinol.* 5-4-7 (1947).

Vogt M. — « Régulation de la secrétion cortico-surrénale ». *Brit. Med.* 1242 (Déc. 1950).

Wallass E., Wallass O. — « Studies on the compensatory hypertrophy of the fœtal adrenal glands in the albino rat, produced by adrenalectomy during pregnancy ». *Acta. Path. Microb. Scand.* 21-640 (1944).

Walters C. L. — « Elimination du réactif T de Girard des fractions cétoniques biologiques, difficilement extraites par les solvants organiques ». *Nature.* 166-4223-604 (G.-B. 1950).

Weil P. G., Browne J. S. L. — « The excretion of cortin after surgical operation ». *Science.* 90-445 (1939).

Whitacre F. E., Loeb W. M., Chin H. — « A contribution to the study of eclampsy. Consideration of 200 cases ». *J.A.M.A.* 133-445 (1947).

Wick A. N., Pecka E. Jr., Medz R. — « Comparaison entre les dosages biologiques et chimiques des substances analogues à la cortine, contenues dans l'urine humaine ». *The J. of Clin. Endocrinol.* 10-1-84 (1950).

Wick A. N., Hillyard L., Mackay E. M. — « A method for measuring and the effect of A.C.T.H. on lipids soluble reducing substances of rabbit plasma ». *Endocrinology.* 48-2-137 (1951).

Williams J. R., Diatz J. T., Burck J. C., Harrisson T. R. — « The relation of the action of the renal pressor substance ». *Ann. J. M. Sc.* 198-212 (1939).

Wilkins L., Lewis R. A., Klein R., Rosenberg E. — « The influence of cortisone on the excretion of 17-C.S. and other steroïds in patients with congenital adrenal hyperplasia ». *Helv. Paediat. Acta.* 5-5-418 (1950).

Wilkins L., Lewis R. A., Klein R. — « Traitement de l'hyperplasie surrénale congénitale par la cortisone ». *J. Clin. Endocrinol.* 11-1-1 (U.S.A. 1951).

Winter C. A., Silber R. H., Stoerk H. C. — « Production of reversible hyperadrenocorticism in rats by prolonged administration of cortisone ». *Endocrinology.* 47-60 (1950).

Zaffaroni A., Burton R. B., Keutmann E. H. — « Hormones cortico-surrénales. Analyse par chromatographie sur papier et présence dans l'urine de sujets normaux ». *Science.* 111-6 (U.S.A. 1950).

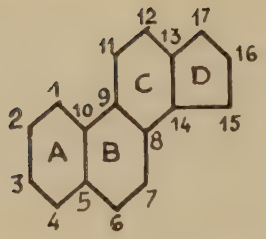
Zizine L. A., Simpson M. E., Evans H. M. — « Direct action of male sex hormone on the adrenal cortex ». *Endocrinology*. 47-97 (1950).

Zwingelstein J. Y. — « A.C.T.H. cortisone et troubles mentaux ». *Thèse Bordeaux* (1952).

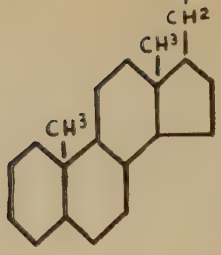
Note. — La majeure partie de ces références a pu être lue, grâce au Service de microfilms du Centre National de la Recherche Scientifique.

PLANCHES ET TABLEAUX DES CORTICOÏDES

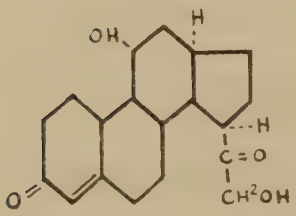
AU COURS DE LA GESTATION NORMALE ET PATHOLOGIQUE



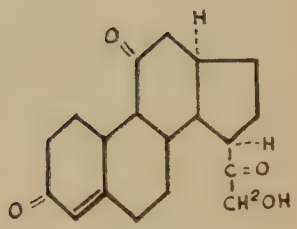
Noyau du cyclo-pentano-perhydro-phénanthrène



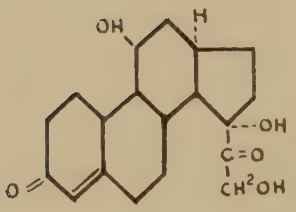
Prégnane



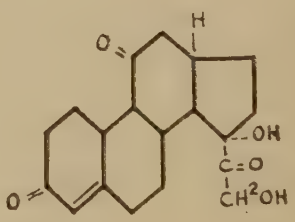
Corticostérone



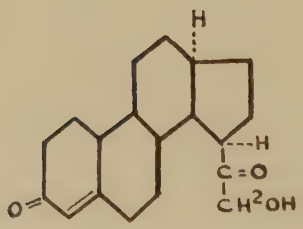
11. Déhydro-corticostérone



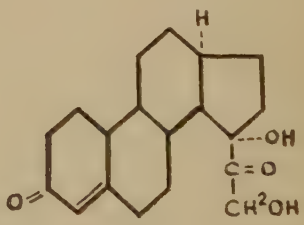
17. Hydroxycorticostérone



17. Hydroxy-11 déhydrocorticostérone
"Cortisone"

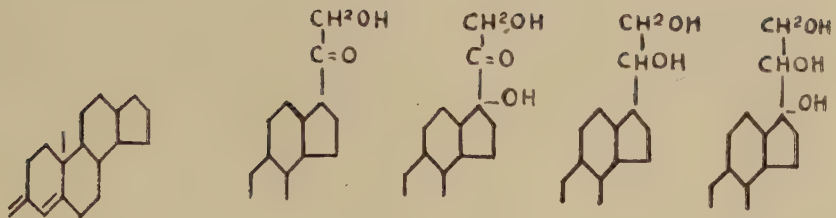


Désoxycorticostérone



17. hydroxy. désoxycorticostérone
Désoxycortisone.

Fig. 1.



C.R.L.	—	+	+	—	—
P.R.L.	+	+	+	—	—
F.L.	—	+	+	+	+
↓ par T. Girard	+	+	+	—	—

d'après Engel

FIG. 2.

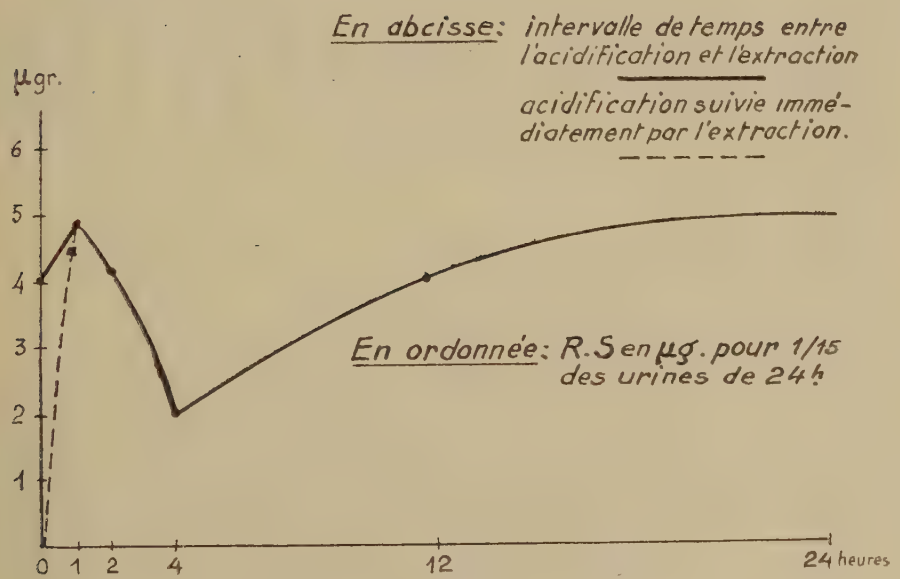


FIG. 3.

Courbe de l' « effet-temps ».

TABLEAU I

STÉROÏDES CLASSÉS D'APRÈS LEUR POUVOIR RÉDUCTEUR (HEARD, SOBEL, VENNING).

N°	NOMS COMMUNS	STRUCTURE	LOG. I°/I	
			1 H.	3 H.
1	Désoxycorticostérone	Δ^4 - pregnen - 21 - ol - 3, 20 dione	0,69	0,90
2	Acétate de désoxycorticostérone	Δ^4 - pregnen - 21 - ol - 3, 20 dione-acetate	0,45	0,88
3	Déhydrocorticostérone	Δ^4 - pregnen - 21 - ol - 3, 11, 20 trione	0,60	0,78
4	12 Céto-Doca	Δ^4 - pregnen - 21 - ol - 3, 12, 20 trione-acetate	0,38	0,74
5	21 Acétoxy-prégnénolone	Δ^5 - pregnen - 3 β - 21 diol - 20, 21 acetate	0,33	0,69
6	21 Hydroxy-prégnénolone	Δ^5 - pregnen - 3 β - 21 diol - 20	0,57	0,68
7	Composé E. de Kendall	Δ^4 - pregnen - 17 β - 21 diol - 3, 11, 20 trione	0,51	0,65
8	Méthyl-testostérone	17 - méthyl - Δ^4 - pregnen - 17 α - ol, 3.....	0,30	0,60
9	»	3 α - 12 dihydroxy - II - ceto-cholanic-acide	0,33	0,54
10	»	Pregnane - 3 α, 12, 21 triol, 20, 21 acetate	0,22	0,53
11	»	Cholestan - 2 α ol - 3 acetate	0,19	0,51
12	Composé P. (Reichstein) diacétate..	Allopregnane - 3 β, 17 β, 21 triol, 20, 3, 21 diacetate..	0,21	0,46
13	»	Cholestan - 2 β - ol - 3 acetate	0,15	0,42
14	Progestérone	Δ^4 - pregnen - 3, 20 dione	0,21	0,38
15	»	Potassium 3 α, 11 β - dihydroxy - 12 - cetocholanate	0,24	0,37

18	Cis-testostérone	Δ^4 - androstene - 17 β - ol - 3	0,17	0,30
19	Androstènedione	Δ^4 - androstene - 3, 17 dione	0,16	0,29
20	Cholesténone	Δ^4 - cholesten - 3	0,17	0,29
21	»	3 α - hydroxy - 11, 12 diceto - cholanique - acide	0,09	0,27
22	Testostérone	Δ^4 - androstren - 17 α - ol - 3	0,16	0,26
23	17 Hydroxy-prégnanolone	Pregnane - 3 α, 17 diol - 20	0,03	0,12
24	7 Céto-cholestérol-acétate	Δ^4 - cholesten - 3 β - ol - 17 acetate	0,03	0,09
25	Prégnénolone	Δ^5 - pregnen - 3 β - ol - 20	0,02	0,09
26	»	Δ^4 - cholesten, 3, 6 dione	0,02	0,09
27	Prégnanedione	Pregnane - 3, 20 dione	0,02	0,09
28	α-Œstradiol	$\Delta^{1,3,5}$ œstratien - 3, 17 α diol		
29	Œstrone	$\Delta^{1,3,5}$ œstratien - 3 - ol - 17		
30	Œstriol	$\Delta^{1,3,5}$ œstratien - 3, 16, 17 triol		
31	Cholestérol	Δ^5 - cholesten - 3 β - ol		
32	Allo-cholestérol-iso-allo-cholestérol	Δ^4 - cholesten - 3 (α et β) - ol	0,00	<0,04
33	»	3 α - acetoxy - 12 ceto - $\Delta^{9,11}$ - cholenic - acide		
34	»	Cholestane - 3 β, 7 α diol - 6 diacetate		
35	»	Cholestane - 3 β, 7 β diol - 6 diacetate		

TABLEAU II

RÉCAPITULATIF DES MÉTHODES

MÉTHODES	NOUVEAU-NÉ	HOMMES	FEMMES	ETALONS
A. — Biocorticoïdes.				
Stockage glycogénique du foie.				
VENNING, 1946	0	60 u. g.	40 u. g.	Cortisone
SHIPLEY, 1946	»	0,6 mg.	»	Comp. A
COSTE, DELBARRE, 1952	»	0,1 - 0,8 mg./litre		Cortisone
Protection contre le froid.				
SHIPLEY	»	1,4 mg.	»	Comp. A
B. — Chimiocorticoïdes.				
F. L.				
LOWENSTEIN, 1946	»	0,5 - 0,8 mg.		Comp. A
CORCORAN et PAGE, 1947	»	0,4 - 1,66	0,17 - 1,36	Doca
DAUGHADAY et Collaborateurs, 1948	»	1,4 mg.		Cortine
TOBIAN, 1949	»	»	0,54 - 1,32	
ROMANOFF et Collaborateurs, 1949	»	Nuit : 0,32 Matin : 0,41 Jour : 0,35 } mg.	»	Doca
READ, VENNING et BIRSTEIN, 1950	0,025 - 0,13 mg.	»	»	

Talbot et Collaborateurs, 1945	»	0,24 mg.		Comp. B
Forsham	»	0,22 mg.		»
Tompsett	»	0,10 - 0,38		Doca
Day, 1948	0 - 0,20 mg.			»
Romanoff et Collaborateurs, 1949	»	Nuit : 0,49 Matin : 0,53 Jour : 0,49 } mg.	»	Doca
P. R. L.				
Heard et Sobel, 1946	»	1,53 mg.	1,34 mg.	Doca
Tompsett	»	1,1 - 2,1 mg.	1 - 2 mg.	»
Romanoff et Collaborateurs, 1949	»	Nuit : 2,11 Matin : 2,62 Jour : 2,51 } mg.	»	»
Sprechler, 1950	»	0,40 - 1 mg.	»	»
Parviainen et Collaborateurs, 1950	»	Nuit : 0,80 Jour : 1,22 } mg.	»	»
Ballan, 1951	»	1,2 - 2,5 mg.	»	»
Dans le sang.				
Raab, 1941	60 à 222 unités colorées par cm^3			»
Hemphill, Reiss, 1947	0,38 mg. 0,30 pour 100 cm^3			»
Wick, 1951	Chez le lapin : 0,44 - 1,34 mg.			»
Dans la sueur.				
Nickols et Miller, 1948	0,564 mg. pour 100 cm^3			»

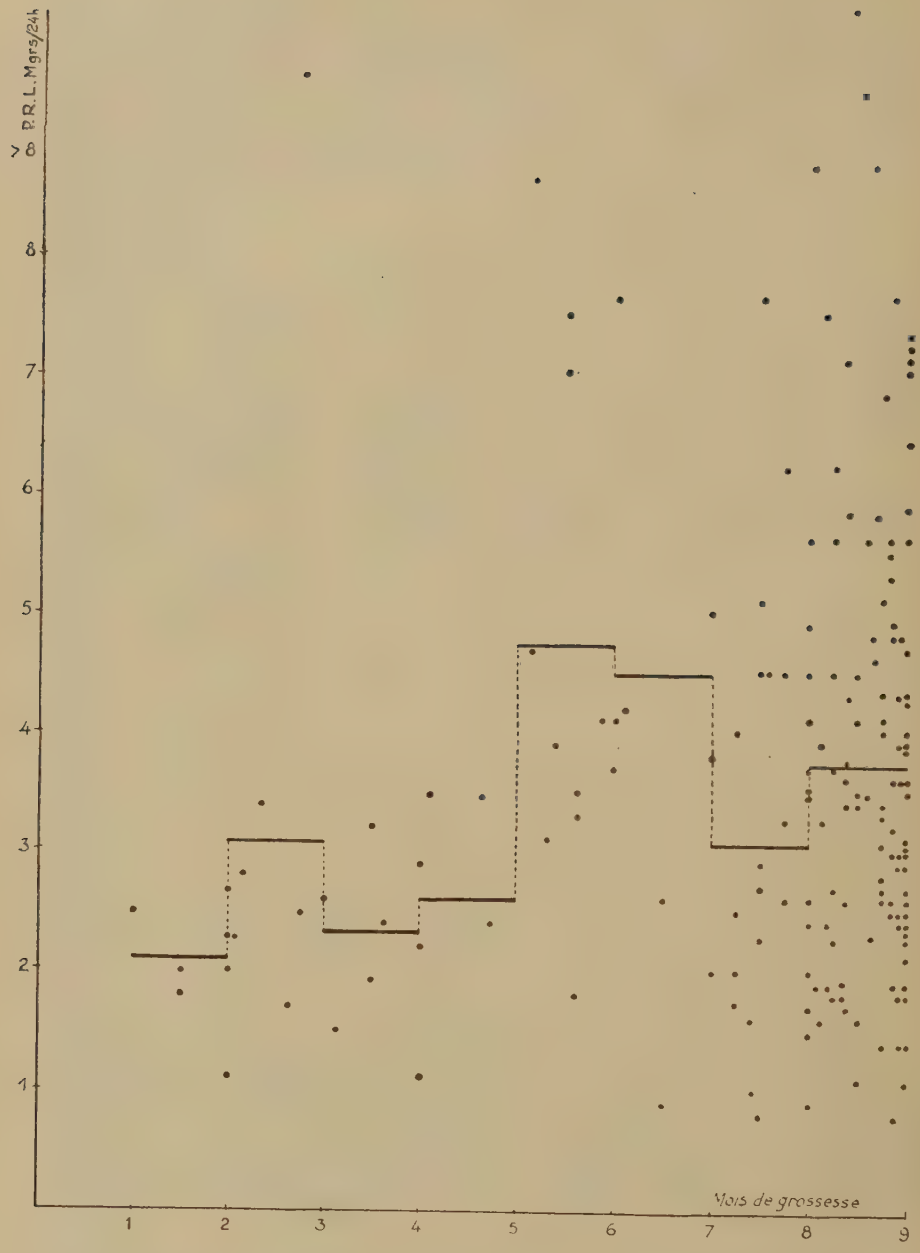


FIG. 4.

Représentation punctiforme et moyennes mensuelles des corticoïdes au cours de la grossesse normale.

TABLEAU III

RÉCAPITULATIF DES MOYENNES ENREGISTRÉES DURANT LA GROSSESSE

AUTEURS	MOIS DE GROSSESSE								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
VENNING et Collaborateurs	»	»	100 U. G.		»	»	»	200-300 U.G.	
HEARD et SOBEL, 1946	»	»	»	»	»	»	»	»	2,48 2,63
DEVIS, 1949	»	3 3,3	»	»	»	»	»	4,8 14,8	»
DEVIS et VAN DEN EECKHOUDT, 1950	»	»	»	»	»	»	←	3,73	→
PARVIAINEN et Collaborateurs, 1950 (par 12 heures)	»	1,61	1,36	1,69	1,52	1,79	1,56	3,14	1,44
BALLAN, 1951	»	»	»	»	»	»	←	3 à 5	→
RIVOIRE, 1952	»	»	»	»	»	»	←	5 à 6	→
COSTE, DELBARRE, 1952 (par litre)	4,75	6,70	6	6	5,5	4	6	6	8,3

NOTA. — Les valeurs sont données en mg. par 24 heures. L'étalon choisi diffère suivant les auteurs.

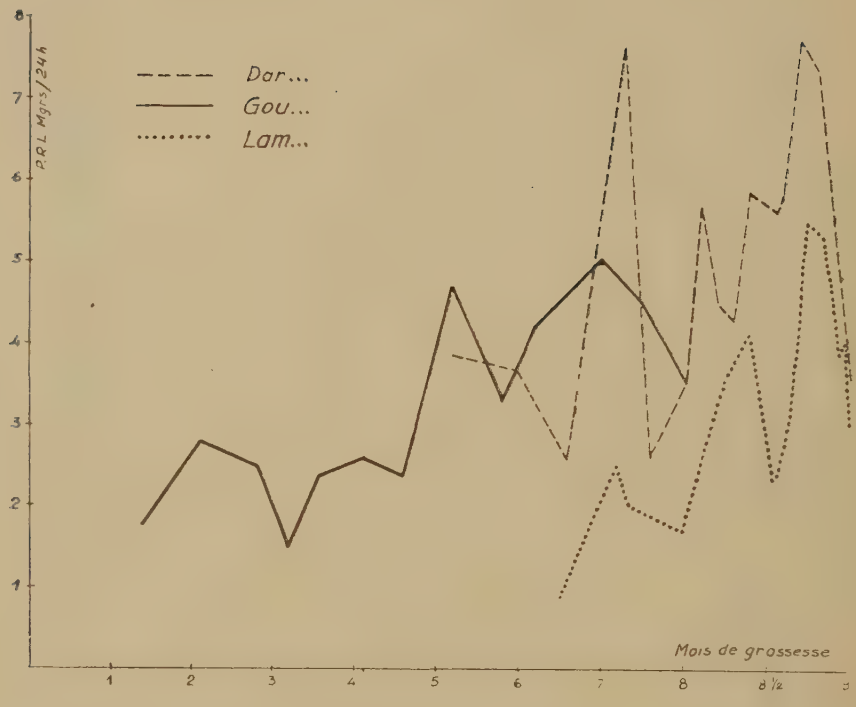


FIG. 5.

Courbes de gestantes normales.

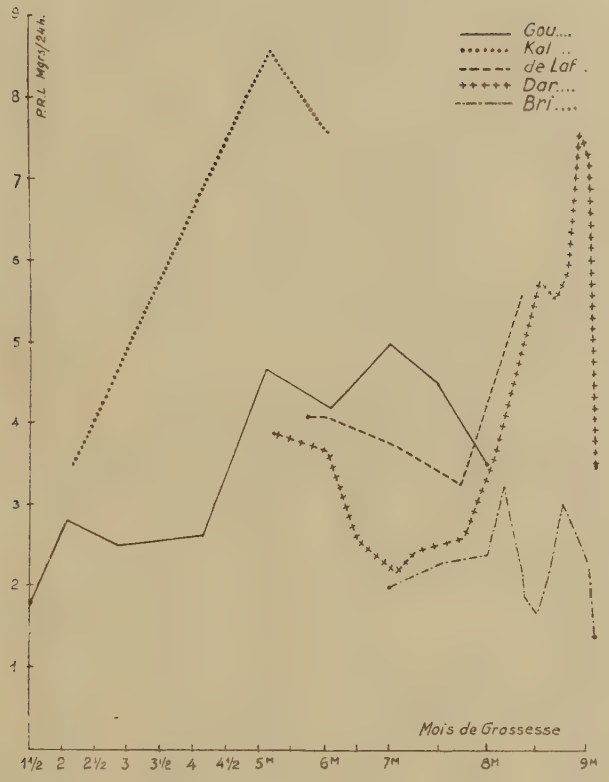


FIG. 6.

Courbes illustrant la notion de niveau individuel durant la gestation.

TABLEAU IV

VOMISSEMENTS DE LA GROSSESSE

Noms	N°	D. R.	Dosages	Mois de G.	D/24 h.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm³	G. B. S.	PG.
Bro....	81	16-5-51	17- 7 -51	1 m. 1/2	450	1,40	315	»	»
Deb...	407	24-9-51	2- 5 -52	8 mois	400	2,80	690	34	12
Fab....	163	27-7-51	12-11-51	4 mois	600	1,80	300	21	»
Dra....	421	27-7-51	7- 5 -52	Terme	630	1,40	220	45	33
Ewa...	584	19-6-52	15- 8 -52	1 m. 1/2	960	4,10	424	78	41
—	588	—	21- 8 -52	1 m. 3/4	900	1,60	»	73	24
—	604	—	30- 8 -52	2 mois	1.130	6 »	»	85	33
Laq...	242	»	21-12-51	2 mois	500	1,50	295	27	»
Mou...	94	»	9- 9 -51	3 mois	750	1,05	140	40	»

TABLEAU V

GROSSESSES NORMALES

DURANT LE PREMIER TRIMESTRE

Noms	N°	D. R.	Date dosage	D/24 h.	Mois de G.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm³	G. B. S.	PG.
Alea..	574	20- 6 -52	4- 8 -52	1.260	1 mois	2,50	197	64	14 »
Alo....	545	5- 5 -52	18- 7 -52	770	2 mois	2,30	304	»	»
Cata..	340	4- 3 -52	»	400	2 mois	1,15	330-250	34	»
Cord..	564	12- 5 -52	29- 7 -52	750	2 mois	2 »	276	70	16 »
Gauc..	576	5- 5 -52	4- 8 -52	690	2 m. 2/3	1,70	250	43	»
Gou...	137	19- 8 -51	19-10-51	1.700	1 m. 1/2	1,80	122-95	»	»
—	155	—	4-11-51	1.850	2 m. + 5	2,80	140-160	18	»
—	173	—	19-11-51	1.600	2 m. + 20	2,50	155	»	»
Grim.	556	26- 4 -52	21- 7 -52	1.580	2 m. 2/3	9,50	600	»	»
Kol....	397	2- 2 -52	24- 4 -52	1.520	2 m. + 10	3,50	212-243	32	5,3
Lab...	343	»	1- 3 -52	1.250	3 mois	2,60	210-215	»	»
Rin...	509	»	21- 6 -52	1.050	2 mois	2,70	260	52	0,28
Roug.	518	14- 4 -52	24- 6 -52	750	2 mois	2,30	310	79	18 »
Rou...	240	21-10-51	18-12-51	1.050	1 m. 1/2	2 »	175-210	»	»

NOTA. — Dans tous ces tableaux récapitulatifs, les valeurs sont données en mg. par 24 h. Dans la partie aliquot de 100 cm³, les valeurs sont en gammas.
Substance étalon : désoxycorticostérone base purissime (Roussel).

Tableau VI

GROSSESSES NORMALES

DURANT LE DEUXIÈME TRIMESTRE

Noms	N°	D. R.	Date dosage	D/24 h.	Mois de G.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm³	G. B. S.	PG.
Bia....	227	23- 6 -51	13-12-51	1.350	5 m. + 10	3,15	230-237	74	»
Cass..	136	21- 4 -51	18-10-51	1.800	5 m. + 18	1,80	98	25	»
Cass..	165	2- 7 -51	11-11-51	2.260	4 m. + 3	3,50	145-165	26	»
Chau.	575	1- 4 -52	4- 8 -52	710	3 m. 1/2	1,95	275	24	»
Darr..	334	10- 9 -51	29- 2 -52	970	5 m. + 9	3,90	»	87	26
Dor...	294	»	4- 2 -52	1.070	4 mois	2,90	235-260	54	»
Gou...	203	19- 8 -51	4-12-51	1.600	3 m. + 4	1,50	85-98	46	»
—	233	—	17-12-51	1.500	3 m. + 13	2,40	157-160	40	»
—	257	—	5- 1 -52	1.350	4 m. + 3	2,60	190-197	47	»
—	267	—	22- 1 -52	1.250	4 m. + 20	2,40	190	49	»
—	288	—	5- 2 -52	1.600	5 m. + 4	4,70	320-265	67	»
—	318	—	18- 2 -52	1.300	5 m. + 17	3,30	245-260	67	6
Kol....	543	2- 2 -52	17- 7 -52	2.000	5 m. + 5	8,60	430	»	»
Lafa..	357	5-12-51	27- 3 -52	1.040	3 m. 1/2	3,20	310	22	»
—	383	—	16- 4 -52	900	4 mois	2,20	240-255	45	»
—	390	—	22- 4 -52	1.100	4 m. + 6	1,15	103-108	50	»
—	418	—	6- 5 -52	1.500	4 m. 2/3	3,45	220-240	67	30
—	483	—	6- 6 -52	1.200	5 m. 2/3	3,50	290	98	42
De Laf.	382	10-10-51	12- 4 -52	1.100	5 m. + 25	4,10	340-400	85	38
Pai....	554	13- 3 -52	24- 7 -52	1.250	5 m. 1/2	7,50	600	»	»
—	555	—	25- 7 -52	1.160	5 m. 1/2	7 »	600	»	»

Tableau VII

GROSSESSES NORMALES

DURANT LE TROISIÈME TRIMESTRE

Noms	N°	D. R.	Date dosage	D/24 h.	Mois de G.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm³	G. B. S.	PG.
And...	210	2- 3 -51	6-12-51	1.470	8 m. 1/2	1,10	60-95	127	»
—	221	—	10-12-51	2.330	8 m. + 22	4 »	140-200	140	»
—	215	—	12-12-51	2.200	8 m. + 24	4,80	218	90	»
Aub...	174	2- 2 -51	21-11-51	1.250	Terme	2,60	208	75	»
Bot....	61	28- 8 -50	18- 6 -51	650	8 m. + 10	1,80	280	200	»
—	67	—	25- 6 -51	650	8 m. + 20	1,40	220	189	»
Bia....	369	23- 6 -51	3- 4 -52	1.460	Terme	3 »	205	156	»
—	395	—	23- 4 -52	1.150	—	3 »	240-285	67	»
Bla....	275	20- 3 -51	24- 1 -52	1.500	8 m. + 24	3,20	195-230	48	»
—	278	—	26- 1 -52	1.600	8 m. + 26	1,90	98-145	49	»
—	292	—	1- 2 -52	1.165	9 mois	2,50	190-245	61	»
—	289	—	4- 2 -52	720	Terme	3,85	470-600	31	»
Bra....	473	15- 8 -51	3- 6 -52	1.500	Terme	3,60	240	140	74
—	492	—	9- 6 -52	1.400	—	3,60	255	»	»
—	495	—	11- 6 -52	1.250	—	2,90	232	145	52
—	497	—	13- 6 -52	1.500	—	3,90	260	252	38
—	501	—	16- 6 -52	1.580	—	2,50	160	87	26
Bre....	167	14- 2 -51	15-11-51	550	8 m. 1/2	1,60	275-305	68	»
—	179	—	20-11-51	750	8 m. + 20	2,70	340-380	67	»
—	184	—	23-11-51	800	8 m. + 23	2,55	320	43	»
—	186	—	26-11-51	900	Terme	2,25	250	72	»
Bri....	175	15- 4 -51	21-11-51	800	7 mois	2 »	250	70	»
—	190	—	1-12-51	1.060	7 m. 1/2	2,25	190-210	79	»
—	162	25- 2 -51	10-11-51	800	8 mois	2,40	300	56	»
—	168	—	15-11-51	1.180	8 m. + 4	3,25	275	60	»
—	177	—	21-11-51	1.000	8 m. + 11	1,95	195	32	»
—	180	—	23-11-51	1.050	8 m. + 13	1,70	150-175	56	»
—	191	—	30-11-51	900	8 m. + 20	2,80	310	52	»
—	199	—	3-12-51	900	8 m. + 23	2,60	270-300	58	»
—	206	—	5-12-51	850	8 m. + 25	2,60	310	62	»
—	208	—	7-12-51	750	8 m. + 27	0,80	100-105	48	»
—	217	—	12-12-51	760	Terme	2,40	316	30	»
—	237	—	17-12-51	600	—	1,40	210-245	32	»
Bru...	105	1- 2 -51	22- 9 -51	1.300	7 m. + 12	1,60	125	»	»
—	130	—	16-10-51	1.650	8 mois	2 »	120	67	»
Cab...	515	26- 9 -51	25- 6 -52	1.040	8 m. 1/2	3,40	324	154	»
Car...	476	15-10-51	3- 6 -52	1.330	7 m. 1/2	4,50	340	230	100

GROSSESSES NORMALES

DURANT LE TROISIÈME TRIMESTRE *(suite)*

Noms	N°	[illegible]	Date dosage	b/24 h.	Mois de G.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm³	G. B. S.	PG.
Cou...	411	17- 7 -51	3- 5 -52	2.400	Terme	7,20	300	200	82
—	413	—	5- 5 -52	2.200	—	6,90	304-330	180	79
—	427	—	7- 5 -52	2.130	—	5,85	250-295	156	96
—	425	—	9- 5 -52	2.000	—	5,60	270-290	113	105
—	435	—	12- 5 -52	2.440	—	6,40	264	177	62
—	437	—	14- 5 -52	1.820	—	7 »	360-496	78	28
Darr..	367	10- 9 -51	1- 4 -52	1.250	6 mois	3,70	295	135	21
—	387	—	19- 4 -52	1.485	6 m. 1/2	2,60	176	50	35
	439	—	13- 5 -52	1.400	7 m. 1/2	7,60	540	81	35
—	464	—	26- 5 -52	1.150	7 m. 3/4	2,60	230	125	80
—	471	—	2- 6 -52	1.015	8 mois	3,45	340	153	110
—	481	—	6- 6 -52	950	—	5,60	590	205	81
—	493	—	9- 6 -52	1.260	8 m. + 7	4,50	360	183	94
	496	—	11- 6 -52	1.075	8 m. + 11	4,30	400	150	54
—	498	—	13- 6 -52	1.010	—	3,60	360	147	41
	500	—	15- 6 -52	1.770	8 m. + 13	5,80	330	194	88
	504	—	18- 6 -52	1.600	8 m. + 16	5,60	350	249	72
—	507	—	20- 6 -52	1.800	8 m. + 18	5,80	320	229	98
—	524	—	30- 6 -52	900	8 m. + 28	7,60	840	99	32
—	529	—	2- 7 -52	850	Terme	7,30	860	81	3
—	530	—	4- 7 -52	1.250	—	3,45	276	128	75
Del....	212	30- 3 -51	6-12-51	1.700	8 mois	0,86	49-53	76	»
—	213	—	10-12-51	1.970	8 m. + 4	1,60	82	110	»
—	216	—	12-12-51	1.600	8 m. + 6	1,90	95-142	48	»
—	214	—	13-12-51	1.000	8 m. + 7	1,80	180	30	»
—	248	—	26-12-51	1.400	8 m. + 20	3,30	230-245	65	»
Des...	225	—	13-12-51	800	Terme	2,10	300-220	»	»
Dum.	399	24- 7 -51	26- 4 -52	1.620	8 mois	4,45	310-240	»	»
—	406	—	1- 5 -52	2.040	8 m. + 5	7,45	»	196	84
—	409	—	3- 5 -52	1.910	8 m. + 7	6,20	324	187	36
—	415	—	5- 5 -52	1.630	8 m. + 9	7,10	436	120	40
—	424	—	7- 5 -52	2.220	8 m. + 11	13,90	630	194	73
—	428	—	9- 5 -52	2.090	8 m. + 13	9,30	470-420	158	60
—	429	—	12- 5 -52	1.900	8 m. + 16	8,70	[illegible]	225	64
	440	—	14- 5 -52	2.000	8 m. + 18	4,80	»	172	105
	444	—	16- 5 -52	2.260	8 m. + 20	6,80	300	207	»
	449	—	19- 5 -52	1.440	Terme	4,70	325	»	»
—	453	—	20- 5 -52	1.440	PP.	6,50	450	»	»
—	458	—	22- 5 -52	1.550	—	6,60	430	»	»

GROSSESSES NORMALES

DURANT LE TROISIÈME TRIMESTRE *(suite)*

Noms	N°	D. R.	Date dosage	D/24 h.	Mois de G.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm³	G. B. S.	PG.
Dup...	373	19- 7 -51	10- 4 -52	1.000	Terme	2,65	265	62	»
—	388	—	18- 4 -52	940	—	2,55	260-284	90	»
Etc....	475	12- 8 -51	3- 6 -52	1.500	Prolongée ?	4,10	475	247	75
—	480	—	5- 6 -52	1.750	—	5,60	320	255	76
—	484	—	9- 6 -52	1.620	—	4,90	300	261	98
—	489	—	11- 6 -52	1.750	—	4,80	275	236	70
—	490	—	13- 6 -52	1.555	—	4,35	280	200	41
Fel....	226	»	13-12-51	900	Terme	1,80	210-198	»	»
—	232	»	14-12-51	1.250	—	4,25	340	73	»
Gal....	78	11- 9 -50	13- 7 -51	1.350	Terme	2,30	175-195	»	»
Gir....	134	9- 1 -51	17-10-51	1.900	Terme	2,85	150	143	»
—	143	—	19-10-51	1.300	—	2,40	182	»	»
Gou...	337	19- 8 -51	5- 3 -52	1.300	6 m. + 4	4,20	336-310	82	28
—	360	—	31- 3 -52	1.250	6 mois	5 »	370-430	120	36
—	378	—	15- 4 -52	900	7 m. 1/2	4,50	600	150	24
—	403	—	29- 4 -52	1.700	8 mois	3,55	187-230	75	46
Lac....	131	20- 2 -51	16-10-51	700	7 m. + 10	1,75	250	»	»
—	144	—	19-10-51	650	7 m. + 13	0,80	140	71	»
—	159	—	7-11-51	1.650	8 mois	1,50	90	52	»
De Laf.	382	10-10-51	12- 4 -52	1.100	6 mois	4,10	340-400	85	38
—	423	—	7- 5 -52	1.250	7 mois	3,80	290-320	200	105
—	468	—	28- 5 -52	1.550	7 m. 3/4	3,25	210	294	54
—	485	—	10- 6 -52	1.325	8 m. 1/4	5,60	420	308	140
Lal....	107	20- 1 -51	24- 9 -51	1.900	7 m. + 10	4 »	210	60	»
—	157	—	7-11-51	1.900	9 mois	1,40	75	32	»
Lam...	550	16-10-51	19- 7 -52	1.320	8 m. 2/3	5,10	390	»	»
Lam...	104	10- 2 -51	22- 9 -51	750	6 m. 1/2	0,90	115	»	»
—	132	—	16-10-51	1.750	7 m. + 8	2,45	140	»	»
—	141	—	19-10-51	1.200	7 m. + 11	2 »	165	»	»
—	156	—	7-11-51	1.800	8 mois	1,70	95	66	»
—	170	—	17-11-51	2.000	8 m. + 10	3,70	165-205	129	»
—	178	—	21-11-51	1.920	8 m. + 14	4,10	200-230	86	»
—	183	—	23-11-51	1.820	8 m. + 16	2,30	122-140	»	»
—	188	—	26-11-51	1.680	8 m. + 19	3,05	182	58	»
—	193	—	28-11-51	1.850	8 m. + 21	5,50	295-300	»	»
—	202	—	30-11-51	1.750	8 m. + 23	5,30	305	154	»
—	201	—	3-12-51	2.050	8 m. + 26	2,85	128-160	136	»

GROSSESSES NORMALES

DURANT LE TROISIÈME TRIMESTRE *(suite et fin)*

Noms	N°	D. R.	Date dosage	D/24 h.	Mois de G.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm³	G. B. S.	PG.
Lam...	223	10- 2 -51	10-12-51	1.400	Terme	3,90	280	84	»
—	218	—	12-12-51	1.750	—	4 »	230	120	»
—	224	—	13-12-51	1.500	—	3 »	200	48	»
Lou...	375	13- 8 -51	14- 4 -52	1.100	7 m. 1/2	2,70	245	88	»
—	376	—	15- 4 -52	1.400	—	2,90	192-218	95	»
—	392	—	18- 4 -52	600	—	0,80	118-140	110	»
—	393	—	21- 4 -52	1.750	7 m. 3/4	4,50	255	56	»
Lun...	169	6- 1 -51	17-11-51	1.760	8 mois	3,70	180-238	47	»
—	169 b	—	22-11-51	1.250	8 m. + 3	1,90	145-170	45	»
—	187	—	26-11-51	1.850	8 m. + 7	2,40	130	42	»
—	194	—	28-11-51	2.000	8 m. + 9	2,25	95-130	172	»
—	195	—	30-11-51	2.345	8 m. + 11	3,75	160	85	»
—	205	—	5-12-51	1.650	8 m. + 16	4,45	270	65	»
Kol....	583	2- 2 -52	14- 8 -52	1.360	6 mois	7,60	560	264	75
Mar...	549	30-10-51	19- 7 -52	1.590	8 mois	8,70	450	85	6
—	570	—	20- 8 -52	1.500	Terme	3,60	210	380	120
Mart..	171	10- 1 -51	19-11-51	850	Terme	1,80	190-230	23	»
—	176	—	21-11-51	980	—	1,90	190	39	»
—	185	—	23-11-51	600	—	1,10	155-205	30	»
Nob...	309	6- 6 -51	12- 2 -52	990	8 mois	2,60	260-270	»	»
—	317	—	16- 2 -52	950	—	4,90	470-560	49	»
Qui....	431	19- 9 -51	12- 5 -52	1.750	7 m. 1/2	5,10	290	96	16
Tail...	196	10- 2 -51	29-11-51	960	PP.	2,05	200-225	»	»
X. Gisèle	333	21- 4 -51	27- 2 -52	1.800	Terme	3 »	165	»	»
X. Louise	448	8- 8 -51	17- 5 -52	1.400	8 mois	4,10	295	150	61
—	452	—	19- 5 -52	1.320	8 m. + 2	3,90	295	135	71
—	456	—	21- 5 -52	1.200	8 m. + 4	6,20	520	154	68
—	460	—	23- 5 -52	1.250	8 m. + 6	2,70	215	137	41
—	465	—	26- 5 -52	1.250	8 m. + 9	2,60	205	102	68
—	467		28- 5 -52	1.200	8 m. + 11	3,40	285	142	72
—	469		30- 5 -52	1.040	8 m. + 13	3,50	340	161	80
—	472	—	2- 6 -52	1.250	8 m. + 16	3,50	265	197	135
—	478	—	4- 6 -52	1.200	8 m. + 18	4,60	380	200	40
—	491	—	6- 6 -52	1.250	8 m. + 20	4,30	345	218	73
—	494	—	9- 6 -52	1.000	8 m. + 23	3,40	340	»	»
—	499	—	14- 6 -52	1.200	8 m. + 28	4,30	355	126	53

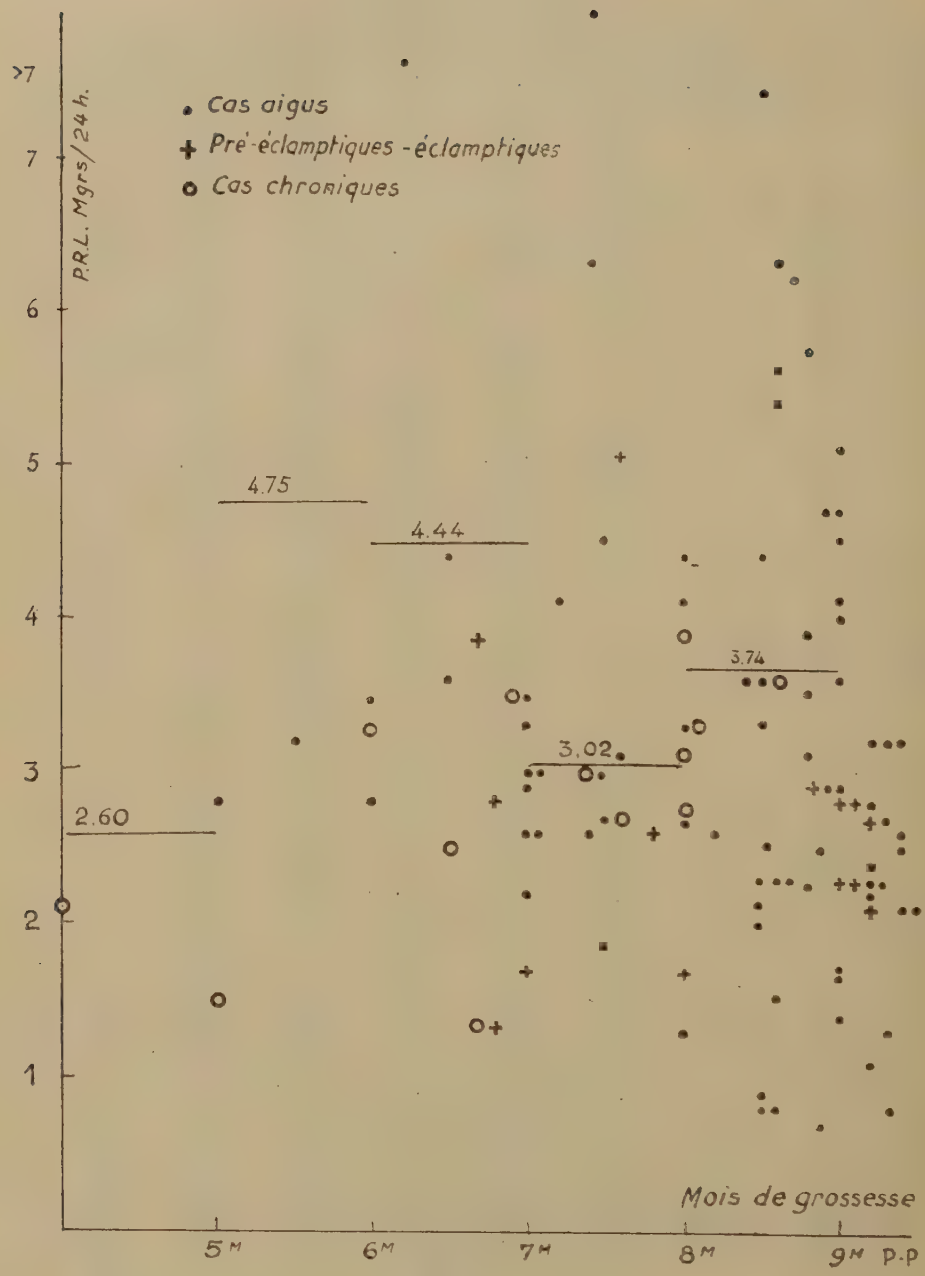


Fig. 7.

Représentation punctiforme des corticoïdes au cours de dysgravidies.

Tableau VIII

CORTICOÏDES ET AVORTEMENTS

Noms	N°	D. R.	Date dosage	D/24 h.	Mois de G.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cms	G. B. S.	PG.
App.. (1)	124	28- 4 -51	9-10-51	600	5 mois	1,60	265	32	»
Ber.. (2)	269	13-11-51	18- 1 -52	1.000	1 m. 1/2	1,10	103	32	»
—	279	—	26- 1 -52	900	1 m. 3/4	1,60	175	25	»
—	299	—	5- 2 -52	975	2 mois	1,30	130	25	0,6
Car.. (3)	230	25-10-51	14-12-51	1.000	1 m. 1/2	1,40	»	42	»
—	436	—	13- 5 -51	1.200	6 m. 1/2	5,30	»	96	38
Cas.. (4)	326	»	13- 2 -52	1.750	4 m. 1/2	4,30	»	45	»
—	366	»	1- 4 -52	1.250	6 mois	3,90	310	13	»
—	372	»	8- 4 -52	1.300	6 m. 1/4	6 »	490	17	»
Dum. (5)	209	6- 6 -51	6-12-51	1.050	2 m. 1/4	0,90	83	25	»
Dup.. (6)	535	9- 5 -52	11- 7 -52	1.420	1 m. 3/4	3,80	270	85	22
—	559	—	24- 7 -52	890	2 mois	2,90	330	65	18
Eps.. (7)	126	18- 8 -51	11-10-51	1.200	2 m. 1/2	1,40	115	50	»
Gon. (8)	92	8- 6 -51	7- 9 -51	1.200	3 mois	2,90	240	48	»
Leg.. (9)	438	12- 3 -52	13- 5 -52	850	2 mois	2,30	»	21	9
De L. (10)	522	19- 8 -52	30- 6 -52	750	3 mois	4,20	560	50	9
—	537	—	11- 7 -52	950	3 m. 1/2	4,75	500	88	22
Mau. (11)	125	3- 7 -51	10-10-51	1.600	3 mois	2,30	145	25	»
Per. (12)	408	»	2- 5 -52	845	3e sem.	2,70	320	31	1,6
—	445	»	16- 5 -52	700	1 mois	2,10	300	32	9,8
—	466	»	27- 5 -52	1.750	1 m. 3/4	4,55	260	72	8
—	508	»	20- 6 -52	1.375	2 m. 1/2	2,60	290	98	26
—	546	»	18- 7 -52	1.000	3 m. 1/2	5,10	510	82	24
—	595	»	26- 8 -52	1.500	4 m. 3/4	3,45	»	154	94
Per. (13)	147	31- 7 -51	23-10-51	750	2 mois	1,70	228	25	»
Pet. (14)	441	25- 2 -52	14- 5 -52	1.060	2 mois	10,5 ?	»	6	0,2
—	482	—	6- 6 -52	1.000	3 mois	3,80	380	11	0
—	510	—	23- 6 -52	1.000	3 m. 3/4	4 »	400	21	0,21
—	551	—	19- 7 -52	1.000	4 m. 1/2	3,20	320	42	14
Pou. (15)	127	4- 7 -51	19-10-51	750	3 mois	1,20	165	8	»
Sti.. (16)	450	20- 2 -52	17- 5 -52	1.000	2 m. 1/2	4 »	400	32	10,8
Vas. (17)	557	6- 5 -52	23- 7 -52	710	2 m. 1/4	2,50	270	62	»
—	578	—	7- 8 -52	800	2 m. 3/4	6,40	785	74	20

Tableau IX

ALBUMINURIE DE FIN DE GROSSESSE

Noms	N°	D. R.	Dates dosages	D/24 h.	Mois de G.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm3	Observations
Baq...	85 b	12- 9 -50	20- 6 -51	1.800	9 mois	3,15	175	Ipare. Alb. + vers le 7e mois.
Bos...	313	21- 5 -51	16- 2 -52	800	8 m. 1/2	2 »	250	IXpare. Hydramnios, gros œuf. Sucre +.
Cai...	272	2- 4 -51	16- 1 -52	1.380	Terme	3,55	300	Ipare. Sucre +. Alb. + pendant le travail.
Co.....	573	4- 8 -52	»	1.050	6 m. 1/4	7,60	720	IIIgeste. Antécédents dysgravidiques. Fœtus macéré.
	586	—	18- 8 -52	1.200	6 m. 1/2	4,40	370	
	593	—	25- 8 -52	950	7 mois	2,60	»	
Dej...	581	18-11-51	13- 8 -52	500	8 m. 1/2	2,15	430	Xpare.
Dra...	421	27- 7 -51	7- 5 -52	630	Terme	1,40	220	IIIpare. Antécédents dysgravidiques.
Gar...	358	7- 8 -51	28- 3 -52	750	7 mois	3 »	400	IIgeste. R. A. A. Osler guéri. Au régime depuis le 17-5-52.
—	420	—	6- 5 -52	500	8 m. 1/2	2,30	460	
—	426	—	8- 5 -52	630	-	3,30	530	
—	442	—	15- 5 -52	740	8 m. 3/4	4,40	600	
Jos....	544	25-10-51	17- 7 -52	2.000	8 m. 1/2	7,40	370	IIgeste. Régime. 1re grossesse : fœtus mort *in-utero*. Stilbœstrol.
—	566	—	23- 7 -52	1.500	8 m. 3/4	3,90	260	
—	565	—	30- 7 -52	1.160	Terme	4,50	390	

				650	8 mois	1,30	200	Ipare. Sucre +.
Pal....	38	25- 8 -50	22- 5 -51	1.500	8 m. 1/2	0,90	60	IIgeste. Accouchement : 8-6-51.
—	39	—	26- 5 -51	1.100	—	0,80	75	
—	43	—	29- 5 -51	1.250	—	5,75	480	
—	47	—	30- 5 -51	1.350	—	2,50	185	
—	55	—	2- 6 -51	750	Terme	0,70	90	
—	57	—	6- 6 -51	675	—	1,70	»	
Rav...	541	14-10-51	15- 7 -52	1.320	Terme	4 »	300	Xgeste. Cardiaque (?), sous régime.
Aba...	5	»	31- 3 -51	1.100	P.-P.	2,20	»	IVpare.
For...	241	»	19-12-51	1.140	P.-P.	3,20	280	»
Gas...	83	22- 8 -50	18- 7 -51	900	P.-P.	2,25	250	IIgeste.
—	82	—	19- 7 -51	750	—	2,25	300	
—	87	—	24- 7 -51	500	—	2,70	540	
Puj...	253	»	2- 1 -52	800	P.-P.	2,50	305	Xpare. 40 ans.

Tableau X

ALBUMINURIE ET HYPERTENSION DURANT LA GROSSESSE

Noms	N°	D. E.	Dates Dosages	D/24 h.	Mois de G.	P.R.L. en 24 h.	P.R.L. en 100 cm³	Observations
Bar...	264	»	15- 1 -52	1.400	6 m. 1/2	3,60	260	T. A. type néphrite aiguë : 17 - 11.
Cha...	34	30-11-50	21- 5 -51	1.820	5 m. 1/2	3,20	175	IIgeste. Régime. Lit. T. A. : 17 - 9.
Big....	511	»	23- 6 -52	1.300	7 m. 1/2	9,10	700	Ipare. T. A. : 21.
—	521	»	28- 6 -52	1.000	—	6,30	630	
For...	241	27- 3 -51	19-12-51	1.140	P.-P.	3,20	280	IIpare. T. A. : 17 - 10.
Gof...	562	28-11-51	26- 7 -52	500	7 m. 1/2	3 »	640	Igeste. T. A. : 16 - 11.
—	563	-	29- 7 -52	500	-	2,70	550	
—	571	-	2- 8 -52	850	8 mois	3,30	400	
	582		14- 8 -52	750	8 m. 1/2	3,60	480	
Leb...	290	»	4- 2 -52	1.100	P.-P.	2,60	240	IIIpare. T. A. persistante.
Lus...	211	20- 3 -51	10-12-51	750	8 m. 1/2	0,80	107	VIpare. T. A. : 19 - 8.
—	222	—	13-12-51	700	—	1,55	225	
—	229	—	15-12-51	800	—	2,90	360	
—	250	—	27-12-51	1.100	P.-P.	2,40	220	
—	256	—	5- 1 -52	1.180	—	2,10	180	
Man..	44	15-10-50	31- 5 -51	500	7 m. 1/2	2,60	520	VIIIpare. T. A. : 16 - 9.
Ous...	22	8-10-50	24- 4 -51	1.750	6 mois	3,45	200	IIpare. Eclampsie du P.-P. à la 1re grossesse. 2e grossesse, T. A. : 17 - 9.
—	23	—	26- 4 -51	1.750	—	2,80	160	
—	42	—	24- 5 -51	1.650	7 mois	2,20	135	
Lal....	416	26-11-51	5- 5 -52	1.400	5 mois	2,80	202	IIIgeste. T. A. découverte en juillet 1951.

TABLEAU XI

ALBUMINURIE ET ŒDÈMES DURANT LA GROSSESSE

Noms	No	D. R.	Dates dosages	D/24 h.	Mois de G.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm3	Observations
Bla....	46	1- 9 -50	29- 5 -51	1.500	8 m. 1/2	6,35	»	IVgeste. Régime. Alb. : 1,50 g. Œdèmes : + +.
—	48	—	1- 6 -51	1.750	—	2,30	130	
—	49	—	3- 6 -51	1.100	—	2,30	210	
Bor...	25	20- 7 -50	5- 5 -51	1.350	P.-P.	2,10	150	Ipare. Coxalgie. Alb. et œdèmes + +.
Cha...	516	28- 9 -51	26- 6 -52	1.250	8 m. 1/2	5,60	450	Obèse. Régime. Alb. : +. Œdèmes : + +.
—	520	—	28- 6 -52	1.300	—	6,20	480	
—	523	—	30- 6 -52	1.000	—	4,65	465	
Mac...	14	29- 7 -50	13- 4 -51	900	8 mois	2,70	300	Ipare. Alb. : 3 g. Œdèmes : + ou —. Régime.
—	13	—	16- 4 -51	1.350	—	2,60	190	
—	15	—	17- 4 -51	1.750	-	3,65	210	
—	19	—	23- 4 -51	1.750	8 m. 1/2	5,40	315	
—	27	—	7- 5 -51	1.750	Terme	4,15	235	
Rib...	364	5- 7 -51	9- 4 -52	1.300	Terme	4,70	360	IIgeste. Alb. : +. Œdèmes : +.
Pin...	220	»	11-12-51	1.450	Terme	2,80	190	Ipare. 22 ans. Obèse. Œdèmes seuls : + + +.

Tableau XII

CORTÈGE COMPLET DES DYSGRAVIDIES

Noms	N°	Mois de G.	D/24 h.	P.R.L. en 24 h.	P.R.L. en 100 cm³	Alb.	T. A.	Œdèmes	Observations
Car.....	447	7 mois	1.280	3,50	275	++	23 - 13	+++	Ilgeste. Stilbœstrol. Accouchement : 7-6-52.
—	459	—	1.300	3 »	230	2,3	»	»	
—	479	7 m. 1/2	1.750	4,50	255	1,4	17 - 12	++	
Cou.....	60	8 mois	1.370	4,10	300	Traces	16 - 8	++	22 ans. Petit Basedow.
—	68	8 m. 1/2	1.100	2,65	295	0	»	++	
Dau.....	30	7 mois	1.830	2,60	160	3,20	24 - 12	++	Igeste. 41 ans. Fœtus macéré à 7 mois 1/2.
—	36	—	1.900	2,90	155	2,80	19 - 14	++	
	40	7 m. 1/2	1.900	1,85	95	1,10	19 - 12	+	
Gir.....	286	Terme	1.610	5,15	320	+	+	+	»
—	307	P.-P.	1.800	4,10	230	»	»	»	
Goy.....	»	Terme	»	1,75	»	1 »	16 - 9	++	Vpare. 39 ans. Obèse. Césarienne.
De Lar.	379	7 mois	540	3,30	620	11 »	21 - 12	+++	
—	380	—	500	4,10	825	10 »	22 - 14	»	VIIpare. Césarienne.
—	381	—	750	3,15	420	»	19 - 12	»	
—	384	P.-P.	600	3,20	550	»	17 - 12	»	
—	385	—	440	1,30	300	2,50	16 - 10	+	
Rab.....	138	Terme	1.000	2,25	225	0,30	16 - 8	++	Ipare. Lit. Régime.
—	160	—	750	2,90	390	0,20	»	+	
Mar.....	32	8 mois	(35)	4,40	450	4,50	18 - 12	+++	Ipare. Lit. Régime. Fœtus : 1 kg. 730.
—	56	P.-P.	800	1,10	140	0,30	12 - 7	+	
—	58	—	1.000	0,80	80	0,10	»	—	

TABLEAU XIII

ÉTATS PRÉ-ÉCLAMPTIQUES ET ÉCLAMPTIQUES

Noms	N°	Mois de G.	D/24 h.	P. R. L. en 24 h.	P. R. L. en 100 cm³	Alb.	T. A.	G. B. S.	Observations
Bel.....	86	7 m. 3/4	1.000	5,05	505	0,10	12 - 6	67	IIIpare. Grossesses antérieures normales. Hydramnios. Crises convulsives.
—	89	—	1.050	2,60	250	0,20	11 - 6	57	
—	90	—	600	1,70	280	»	»	51	
Ber.....	328	Terme	620	2,90	440	10 »	12 - 5	23	Ipare. 24 ans. Alb. : + dès le 3e mois. Eclampsie du travail.
—	327	P.-P.	2.100	2,80	135	1 »	»	22	
Gas.....	83	P.-P.	900	2,25	250	1 »	11 - 6	»	IIgeste. Eclampsie du travail.
—	82	—	750	2,25	300	0,50	»	»	
—	87	—	500	2,70	540	—	»	»	
Jea.....	79	6 m. 3/4	625	1,30	215	1,50	27 - 22	»	IIIgeste. Pré-éclampsie.
Mar....	93	6 m. 1/2	1.400	3,85	275	0,15	21 - 12	66	IIIpare. 28 ans. Deux éclampsies du P.-P. Un accouchement prématuré.
—	96	—	1.750	2,80	160	++	»	30	
—	96 b	—	1.400	1,70	122	»	19 - 13	25	
—	100	P.-P.	2.000	2,10	105	0,10	»	»	
Rea.....	63	Terme	800	2,80	350	10 »	21 - 11	»	Ipare. 20 ans. Deux éclampsies de fin de grossesse.

TABLEAU XIV

ÉTATS CHRONIQUES COMPLIQUANT LA GROSSESSE

Noms	N°	Mois de G.	D/24 h.	P.R.L. en 24 h.	P.R.L. en 100 cm³	Alb.	T. A.	Œdèmes	Observations
Car.....	487	8 mois	700	2,70	380	10 »	21 - 17	+++	IIpare. 42 ans. Obèse. Césarienne.
Cha.....	9	6 m. 1/2	1.275	2,50	190	»	»	»	»
Dij.....	258	4 mois	880	2,10	240	5 »	++	+++	Multigeste. Obèse. Stilbœstrol.
—	300	5 mois	690	1,45	210	»	»	»	
—	356	6 mois	560	3,25	580	»	»	»	
—	394	7 mois	540	3,50	650	»	»	»	
—	443	8 mois	600	3,90	650	»	»	»	
Gof.....	562	7 m. 1/2	500	3 »	640	+	16 - 11	»	Igeste. Stilbœstrol.
—	563	[illegible]	500	2,70	550	»	»	»	
—	571	8 mois	850	3,30	400	»	»	»	
—	582	8 m. 1/2	750	3,60	480	»	»	»	
Jea.....	79	6 m. 3/4	625	1,30	215	1,50	27 - 22	++	IIIgeste. 35 ans. Hypertendue chronique.
Lur.....	91	2 m. 1/2	2.100	2,20	105	0,30	14 - 8	»	Néphrite antérieure.
—	271	8 mois	2.350	3,10	135	»	[illegible]	[illegible]	

TABLEAU XV

SURVEILLANCE DE GESTANTES A ANTÉCÉDENTS DYSGRAVIDIQUES

Noms	N°	D. R.	Dates Dosages	D/24 h.	Mois de G.	P.R.L. en 24 heures	P.R.L. en 100 cm³	G.B.S.	P.G.	Albumine
Del.....	569	»	30- 7 -52	960	5 m. 1/2	2,90	300	»	»	»
—	599	»	27- 8 -52	1.200	6 m. 1/2	3,60	300	»	»	»
Jos.....	544	25-10-51	17- 7 -52	2.000	8 m. 1/2	7,40	370	187	4 »	»
—	566	—	23- 7 -52	1.500	8 m. 3/4	3,90	260	138	8 »	»
—	555	—	30- 7 -52	1.160	Terme	4,50	390	172	67 »	»
—	579	—	12- 8 -52	620	—	3,60	580	112	45 »	»
Lou.....	422	29- 1 -52	7- 5 -52	1.000	3 mois	3,60	360	43	9 »	0
—	457	—	21- 5 -52	1.250	3 m. 1/2	2,60	210	79	14 »	»
—	477	—	4- 6 -52	1.095	4 mois	2,80	260	94	28 »	»
—	505	—	19- 6 -52	1.570	4 m. 1/2	3,80	240	150	75 »	»
—	526	—	1- 7 -52	1.100	5 mois	5,70	520	145	65 »	»
—	540	—	15- 7 -52	1.250	5 m. 1/2	2,20	160	154	65 »	»
—	560	—	24- 7 -52	1.520	5 m. 3/4	9 »	600	182	27 »	Traces
—	580	—	13- 8 -52	1.000	6 mois	4,10	410	218	60 »	—
—	602	—	29- 8 -52	1.050	6 m. 3/4	3,50	»	»	»	—
—	614	—	8- 9 -52	1.250	7 mois	3,80	»	»	»	»
—	618	—	10- 9 -52	1.400	—	6,80	»	»	»	»
—	627	—	26- 9 -52	1.650	7 m. 1/2	7 »	»	»	»	»
—	644	—	3-10-52	1.200	8 mois	7,60	»	»	»	»
Man.....	31	8- 2 -51	16- 5 -51	1.250	3 mois	2,60	»	»	»	»
—	129	—	16-10-51	1.700	8 mois	2,50	145	»	»	»
—	164	—	13-11-51	1.500	Terme	3,60	245	»	»	»
—	200	—	3-12-51	1.350	—	2,50	180	100	»	»
—	204	—	5-12-51	1.700	—	2,30	135	120	»	»
Mic.....	405	26- 1 -52	29- 4 -52	700	3 m. 3/4	1,80	255	33	4 »	»
—	434	—	12- 5 -52	1.125	4 mois	4,30	380	41	7 »	»
—	486	—	10- 6 -52	1.120	5 mois	2,90	260	45	3,2	»
—	514	—	25- 6 -52	900	5 m. 3/4	1,70	190	46	8 »	»
Ous.....	22	8-10-50	24- 4 -51	1.750	6 mois	3,45	200	90	»	+
—	23	—	26- 4 -51	1.750	—	2,80	160	24	»	+
—	42	—	24- 5 -51	1.650	7 mois	2,20	135	19	»	+
Pal.....	308	5- 8 -51	12- 2 -52	725	6 mois	2,20	305	64	»	0
—	335	—	5- 3 -52	2.100	6 m. 3/4	5,70	275	150	»	»
—	345	—	11- 3 -52	1.750	7 mois	4,55	260	138	»	»
—	368	—	2- 4 -52	1.940	8 mois	3,70	190	176	»	»

TABLEAU XVI

GLYCOSURIES, ÉTATS DIABÉTIQUES ET GESTATION

NOMS	N°	MOIS DE G.	D./24 H.	P. R. L. EN 24 H.	P. R. L. EN 100 CM³	G. B. S.	P. G.	OBSERVATIONS
Ame...	95	P.-P.	4.400	4,60	105	»	»	Diabète insipide. Accouchement : 5-9-51.
Bos.....	313	8 m. 1/2	800	2 »	255	49	»	IXpare. 40 ans. Glucose : 3,10. Hydramnios. Alb. : +. Accouchement : 4-3-52.
Cai.....	272	P.-P.	1.380	3,55	285	»	»	Ipare. 23 ans. Alb. : +. Glucose : 3,30.
Cha....	552	4 mois	1.330	5,20	390	»	»	IVgeste. Diabète.
—	597	5 mois	1.300	3,50	»	»	»	
Chi.....	35	5 m. 2/3	660	2,60	390	»	»	IIpare. 23 ans. Diabète. Passe de 30 à 65 U. Insuline.
—	41	—	700	3,85	550	»	»	
—	45	6 mois	1.170	4,40	360	»	»	
Cou....	60	8 mois	1.370	4,10	300	»	»	Ipare. 23 ans. T. A. : 17. Œdè-

—	300	5 mois	690	1,45	210	43	13	Multigeste. 30 ans. Obèse. Alb. : +. Œdèmes. Sous Stilbœstrol. Glucose : 4,40.
—	356	6 m. 1/2	560	3,25	580	51	25	
—	394	7 m. 1/2	540	3,50	650	51	18	
—	443	8 m. 1/4	600	3,90	650	97	38	
Gar.....	358	7 mois	750	3 »	400	»	»	IIpare. 28 ans. Alb. : +. Glucose : 2,90.
—	420	8 mois	500	2,30	480	»	»	
—	426	—	630	3,30	530	54	32	
—	442	8 m. 1/2	740	4,40	600	»	»	
Gui.....	111	Terme	1.000	2,50	250	50	»	VIpare. 31 ans. Diabète depuis 1940. Accou[t] : 27-10-51.
—	112	—	1.700	3 »	175	»	»	
—	116	—	2.000	2,30	115	73	»	
—	122	—	1.000	2,80	280	40	»	
—	133	—	1.100	2,30	210	55	»	
—	135	—	2.350	2,90	120	68	»	
—	148	—	2.250	2,70	120	78	»	
—	149	—	3.120	2,20	70	70	»	
—	153	—	2.200	2,20	102	71	»	
Lag.....	255	6 mois	650	1,30	»	»	»	Ipare. 29 ans. Lactose : 4,20.
Pey.....	587	3 mois	1.000	4 »	400	»	»	IVgeste. 36 ans. Diabète.
—	587 b	3 m. 1/2	865	1,60	»	»	»	

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos 9
Introduction 11
Plan 15
Glossaire 16

CHAPITRE I[er]

Les Hormones cortico-surrénales

Historique 19
Chimie 21
Classification 23
Métabolisme 27

CHAPITRE II

Mesure de l'activité du cortex surrénal..... 31

Méthodes indirectes 32
Méthodes directes 36

CHAPITRE III

Corticoïdes au cours de la gestation normale 59

CHAPITRE IV

Corticoïdes et grossesses pathologiques.

1. Corticoïdes et Avortements 69
2. Corticoïdes et dysgravidies 75
3. Vomissements graves de la grossesse..... 83
4. Diabète et Grossesse 84

CHAPITRE V

Corticoïdes en Gynécologie et Endocrinologie.

1. Manifestations épileptiformes 93
2. Hypertension artérielle 95
3. Obésités et Corticoïdes 97
4. Asthénies et Corticoïdes 100
5. Virilisme féminin.
Syndromes hypophysaires 100
6. Divers 102

Discussion 105
Conclusion 129
Bibliographie 131
Planches et Tableaux hors-texte ..... 1 à 29